

**Der Einsatz von FloSeal® bei der Blutstillung  
im Rahmen der Tonsillektomie**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von: Maria Hitzschke, geb. Dietze  
geboren am 11.07.1982 in Zwenkau

angefertigt in: Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde /  
Plastische Operationen  
Universität Leipzig  
Direktor Prof. Dr. med. A. Dietz

Betreuer: Prof. Dr. med. A. Dietz

Mitbetreuer: Dr. med. C. Mozet

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 21.04.2015

## **Bibliographische Beschreibung**

Hitzschke, Maria: Der Einsatz von FloSeal® bei der Blutstillung im Rahmen der Tonsillektomie

Universität Leipzig, Dissertation

76 S., 79 Lit., 14 Abb., 17 Tab.

### **Referat:**

Die Tonsillektomie ist eine der häufigsten operativen Eingriffe in der HNO-Heilkunde in Deutschland. Trotz neuer Techniken der Präparation und Blutstillung kann es dabei zu teilweise lebensbedrohlichen Komplikationen kommen. Ziel der vorliegenden randomisierten, monozentrischen Einfachblindstudie, welche auf prospektiv erfassten Patientendaten beruht, war es zu prüfen, ob der Einsatz einer Gelatine-Thrombin-Matrix (FloSeal®) bei der Blutstillung im Rahmen der Tonsillektomie einen Einfluss auf die Operationsdauer, den postoperativen Schmerzverlauf, die Wundheilung oder auf die Nachblutungsrate im Vergleich zur konventionellen elektrischen Blutstillungstechnik aufweist. Im Ergebnis konnten die Operationszeiten, vor allem für erfahrene Operateure, durch FloSeal® nicht verkürzt werden. Die bessere Planbarkeit der Operationsdauer durch die vordefinierte Blutstillungszeit bei der FloSeal®-Anwendung ist aber vor allem für unerfahrene Operateure von Bedeutung. Die postoperativen Schmerzen ab dem 4. postoperativen Tag waren in der FloSeal®-Gruppe geringer, auch die Schmerzdauer konnte um knapp 3 Tage verkürzt werden. Dies ist am ehesten auf eine verbesserte Wundheilung bei den mittels FloSeal® behandelten Patienten zurückzuführen, die sich in den stets signifikant geringeren Wundbelägen widerspiegelte. Der verminderte Einsatz der bipolaren Koagulation durch die Anwendung von FloSeal® konnte jedoch nicht zu einer signifikanten Reduktion der Nachblutungsrate führen. Trotz ermittelter Vorteile des Einsatzes von FloSeal® im Rahmen der Tonsillektomie sollte FloSeal® aber aus unserer Sicht den Patienten mit diffusen flächigen Blutungen im Rahmen einer Tonsillektomie vorbehalten bleiben, bei denen eine großflächige bipolare Koagulation die postoperative Morbidität deutlich steigern würde.

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ADP	Adenosindiphosphat
CI	Konfidenzintervall
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
mg	Milligramm
ml	Milliliter
N.	Nervus
n.Chr.	nach Christus
Nd./Ndd.	Nodus/Nodi
OP	Operation
p.o.	per os
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
R./Rr.	Ramus/Rami
SD	Standardabweichung
V.	Vena
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Anatomie der Tonsilla palatina	2
1.2. Indikationen zur Tonsillektomie	6
1.3. Tonsillektomie - Verfahren	8
1.4. Komplikationen der Tonsillektomie	9
1.5. Wirkmechanismus von FloSeal® und klinische Anwendung	13
<b>2. Zielstellung</b>	<b>20</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>21</b>
3.1. Studienablauf	21
3.1.1. Präoperative Parameter	26
3.1.2. Intraoperative Parameter	26
3.1.3. Postoperative Parameter	27
3.2. Statistische Auswertung der Daten	28
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>30</b>
4.1. Präoperative Parameter	32
4.1.1. Epidemiologische Daten	32
4.1.2. Präoperative Labor- und Blutdruckwerte	33
4.2. Intraoperative Parameter	33
4.2.1. Erfahrung des Operateurs	33
4.2.2. Operationszeiten	34
4.2.3. Koagulation nach FloSeal® bzw. Tupfereinlage	37
4.2.4. Weitere Maßnahmen zur Blutstillung	38
4.2.5. Beurteilung von FloSeal®	38
4.3. Postoperative Parameter	39
4.3.1. Verlauf postoperativer Schmerzen	39
4.3.2. Postoperativer Schmerzmittelverbrauch	43
4.3.3. Verlauf der Wundheilung	44
4.3.4. Nachblutungen und unerwünschte Ereignisse	46
4.3.5. Postoperative Laborwerte	47

<b>5. Diskussion</b>	<b>48</b>
<b>6. Zusammenfassung der Arbeit</b>	<b>60</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>63</b>
<b>8. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit</b>	<b>72</b>
<b>9. Lebenslauf</b>	<b>73</b>
<b>10. Publikationen</b>	<b>75</b>
<b>11. Danksagung</b>	<b>76</b>

## 1. Einleitung

Die Tonsillektomie ist mit ca. 100.000 Fällen pro Jahr eine der häufigsten operativen Eingriffe in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in Deutschland (Wolfensberger 2001). Bei korrekter Indikationsstellung und unkompliziertem Verlauf stellt sie einen sinnvollen, die Gesundheit und Lebensqualität des Patienten fördernden Eingriff dar. Die oftmals als harmloser Routineeingriff gehandelte Operation kann allerdings bedeutende Komplikationen haben (Sarny et al. 2012a).

Die klinisch wichtigste Komplikation der Tonsillektomie ist die postoperative Nachblutung. Die Inzidenz einer Nachblutung variiert in der Literatur von 1-10% (Attner et al. 2009). In der "Österreichischen Tonsillenstudie 2010" wird für die Tonsillektomie eine Nachblutungsrate von 16% angegeben (Sarny et al. 2012b). Allerdings sind die unterschiedlichen Angaben auch auf unterschiedliche Definitionen eines Nachblutungsereignisses zurückzuführen. In vielen Studien wird bzw. wurde untersucht, ob die Operationstechniken und Blutstillungsmaßnahmen bei einer Tonsillektomie das Blutungsrisiko positiv beeinflussen können (Haegner et al. 2002, Klask et al. 2003, Schmidt et al. 2007, Deitmer und Neuwirth 2010, Papaspyrou et al. 2012). Eine große klinische Relevanz hat auch die hohe postoperative Morbidität nach Tonsillektomie. Die Schmerzen nach der Operation beeinflussen die Rückkehr zu normaler Ernährung und Aktivität, schmerzbedingtes Schonverhalten verzögert die Wundheilung und kann zu Komplikationen wie z.B. Wundinfektionen im Tonsillenbett führen (Toma et al. 1995, Metternich et al. 1998, Poller et al. 2011). Durch übermäßige Schmerzmitteleinnahme kann es außerdem zu weiteren Erkrankungen wie Magen- und Darmulzera mit Blutungsgefahr oder allergischen Reaktionen kommen.

Ziel dieser randomisierten monozentrischen Einfachblindstudie, welche auf prospektiv erfassten Patientendaten beruht, war es zu prüfen, ob der Einsatz einer Gelatine-Thrombin-Matrix (FloSeal®) bei der Blutstillung im Rahmen der Tonsillektomie einen Einfluss auf die Operationsdauer, den postoperativen Schmerzverlauf, die Wundheilung sowie auf die Nachblutungsrate im Vergleich zur konventionellen elektrochirurgischen Technik aufweist.

Eine Verkürzung der Operationsdauer, ein niedrigerer Schmerzmittelverbrauch, schnellere Rekonvaleszenz und niedrigere Nachblutungsraten würden nicht nur die

Morbidität senken, sondern würden aufgrund der hohen Eingriffszahlen auch ein Einsparpotenzial bieten.

### **1.1. Anatomie der Tonsilla palatina**

Der Begriff "Tonsille" leitet sich vom lateinischen Wort „tonsa“ (Ruder) ab und wurde erstmals von Cornelius Celsus in dessen Werk „De Medicina“ benutzt, das um die Geburt Christi geschrieben wurde. Es veranschaulicht die Lage der linken und rechten Tonsille im hinteren Abschnitt der Mundhöhle zueinander, da sich diese wie die Ruder in einem Boot gegenüberliegen. Die ersten anatomischen Beschreibungen des Rachens und der Gaumenmandeln finden sich bei Andreas Vesalius in seinem Werk „De humani corporis fabrica“ 1543 (Feldmann 1997).

Die paarig angelegte Gaumenmandel (Tonsilla palatina) ist ein etwa mandelgroßes lymphatisches Organ und liegt in der Fossa tonsillaris zwischen dem vorderen (Arcus palatoglossus) und dem hinteren Gaumenbogen (Arcus palatopharyngeus). Oberhalb stellt sich eine kleine dreieckige Vertiefung dar, die als Fossa supratonsillaris bezeichnet wird. Zwischen den beiden Tonsillae palatinae befindet sich die Schlundenge, der Isthmus faucium.

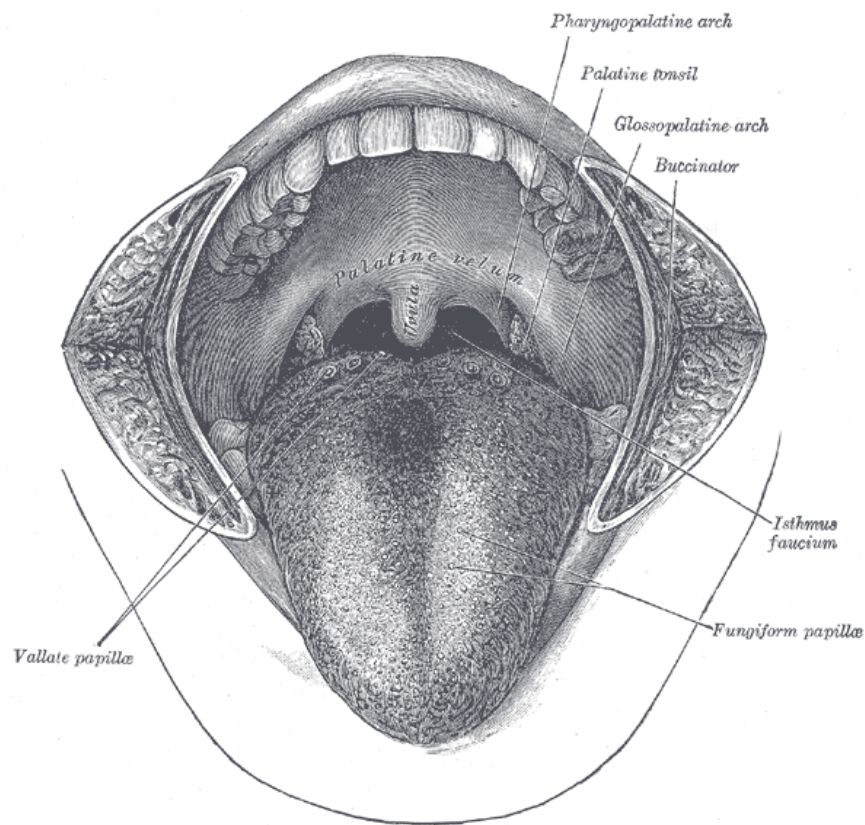


Abbildung 1: Mundhöhle mit Blick auf die beiden Tonsillen (Gray 1918)

Eine bindegewebige Kapsel umgibt die Tonsillen und grenzt sie somit vom umgebenden Gewebe der Fossa palatina ab. Dies ermöglicht ein glattes Herausschälen bei Tonsillektomien (Schumacher 1978). 10 bis 20 sogenannte Mandelgrübchen (Fossulae tonsillares), die zu Mandelkrypten (Cryptae tonsillares) bis nahe an den Grund der Mandel hinsinken, ziehen von der sichtbaren Oberfläche in die Tiefe des Gewebes der Gaumenmandel und verzweigen sich dort. Dadurch entsteht eine erhebliche Vergrößerung der mit mehrschichtigem nicht verhornendem Plattenepithel ausgekleideten Oberfläche. Die Krypten geben der Gaumenmandel ein zerklüftetes Aussehen. Gelegentlich sammeln sich darin Speisereste, die zusammen mit abgeschilferten Epithelzellen, Bakterien und Lymphozyten so genannte Tonsillarpröpfe bilden. Bei übermäßigem Keimbefall kann es von hier aus zur Tonsillitis kommen. In der Tiefe der Krypten ist das Epithel aufgelockert und breitflächig von Lymphozyten durchwandert.

Die Tonsilla palatina ist Teil des Waldeyer' schen Rachenringes, einer ringförmigen Anordnung lymphatischen Gewebes im Bereich des Pharynx. Des Weiteren gehören dazu die Rachenmandel (Tonsilla pharyngea), die Zungenmandel (Tonsilla lingualis)



sowie solitäre Lymphfollikel an Rachenhinterwand und weichem Gaumen (u.a. Tonsilla tubaria) (Hildebrandt 1994).

Das lymphoepitheliale Gewebe der Gaumenmandel dient der Infektabwehr innerhalb des oberen Respirationstraktes durch den Kontakt zwischen von außen einwirkenden Antigenstrukturen eindringender Keime und dem subepithelial gelegenen lymphatischen Gewebe.

Gefäße und Nerven verlaufen innerhalb der Tonsilla palatina in bindegewebigen Septen zwischen den Krypten, die von der Kapsel in die Tonsille einstrahlen.

Die arterielle Gefäßversorgung entstammt der A. carotis externa und ist stark variabel. Der Hauptast ist gewöhnlich der Ramus tonsillaris der A. palatina ascendens, der jedoch gelegentlich auch selbstständig aus der A. facialis, dem dritten Ast der A. carotis externa, entspringt. Der R. tonsillaris tritt von lateral, nahe dem unteren Pol, an die Tonsilla palatina heran. Weitere kleinere Äste, die an der Gefäßversorgung der Tonsille beteiligt sind, entstammen der A. lingualis (zweiter Ast der A. carotis externa) via Rr. dorsales linguae, der A. pharyngea ascendens (vierter Ast der A. carotis externa) via Rr. pharyngeales sowie der A. maxillaris (stärkerer Endast der A. carotis externa) via A. palatina descendens über die Aa. palatinae minores.

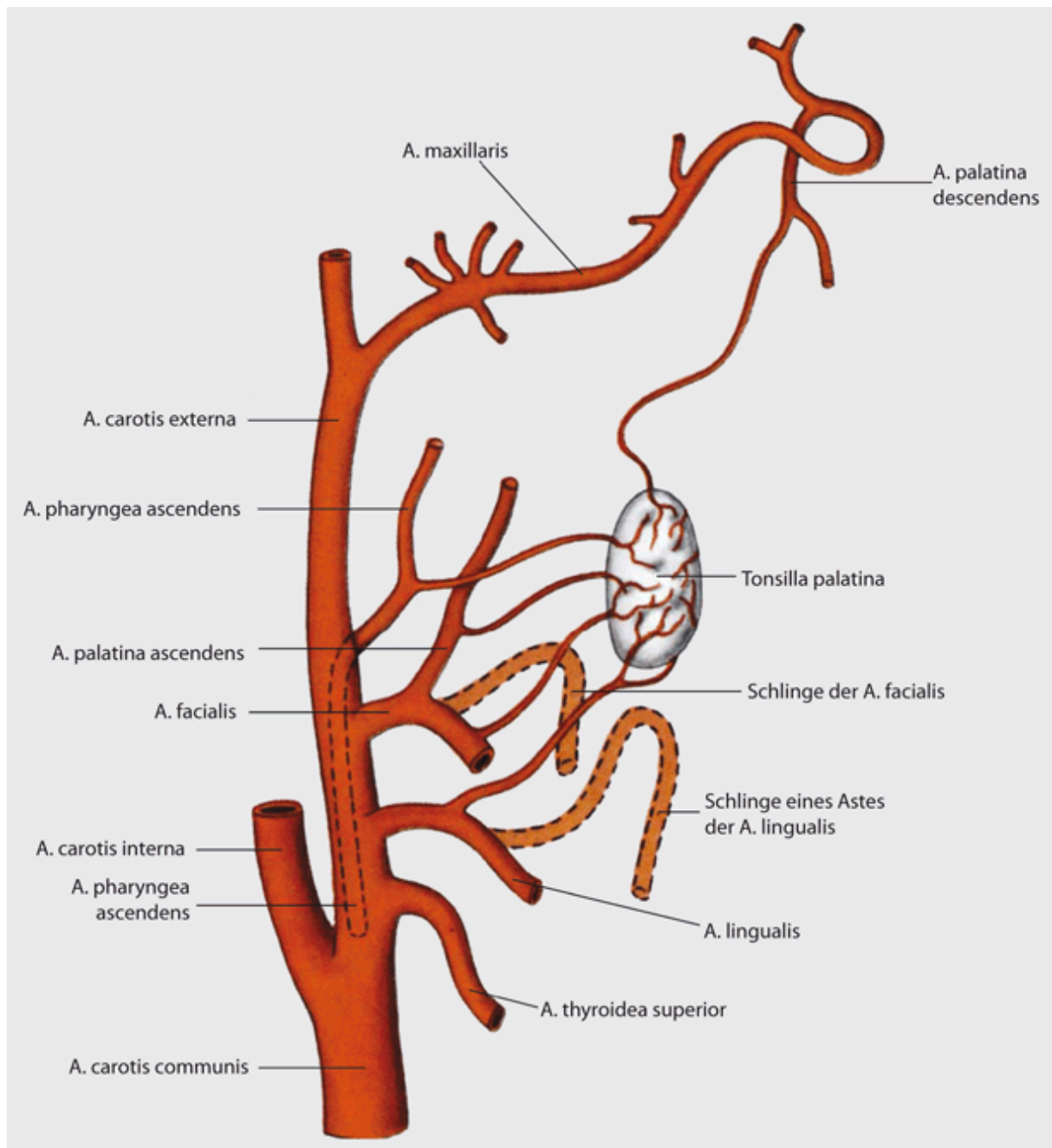


Abbildung 2: Arterielle Gefäßversorgung der Tonsille. Als Variation vorkommende arterielle Gefäßschlingen in unmittelbarer Nachbarschaft der Tonsille sind gestrichelt dargestellt (Denecke 1918).

Die venöse Drainage erfolgt über den Plexus venosus pharyngeus in die V. jugularis interna.

Der Lymphabfluss erfolgt über die Ndd. lymphatici submandibulares zu den Ndd. lymphatici cervicales profundi. Der oberste dieser Lymphknoten ist der Nd. lymphaticus jugulodigastricus, welcher bei einer Tonsillitis tastbar und druckdolent ist.

Die nervale Versorgung des Oropharynx erfolgt durch die Hirnnerven N. glossopharyngeus und N. vagus (Schiebler 2002).

## **1.2. Indikationen zur Tonsillektomie**

Die Indikation zur Tonsillektomie besteht im Wesentlichen beim Vorliegen einer der im Folgenden genannten Gründe:

- 1.) Wiederholte schwere Infektionen der Gaumenmandel sowie begleitende Komplikationen wie Mandelabszesse oder bakterielle Streuherde (Fokus).
- 2.) Starke Vergrößerung der Gaumenmandel mit Luftwegsobstruktion.
- 3.) Verdacht auf bösartige Veränderung des Mandelgewebes.

Neben dem Vorliegen einer dringlichen Indikation zur Tonsillektomie, wie sie etwa bei einem Peritonsillarabszess gegeben ist, stellen rezidivierende Tonsillitiden die Hauptindikation zur Tonsillektomie dar. In den großen durchgeführten Tonsillektomiestudien wurde in etwa  $\frac{2}{3}$  der Fälle (57% - 73%) die primäre Indikation zur Entfernung der Gaumenmandel aufgrund rezidivierender Tonsillitiden gestellt.

Generell ist die häufigste Ursache einer akuten Infektion der Mandel und des Rachenraumes eine virale Infektion. Von einer Tonsillitis spricht man im klinischen Sprachgebrauch aber im Falle einer bakteriellen Infektion, wobei hier hauptsächlich Streptokokken der Gruppe A nachgewiesen werden (Hoddeson und Gourin 2009, Sarny et al. 2012a). Die akute bakterielle Tonsillitis - auch Angina genannt - verläuft dann stadienhaft als Angina catharalis, Angina lacunaris bis zur Angina follicularis mit typischer eitriger Stippchenbildung. Mikroabszesse in den Tonsillen, die durch Antibiotikagabe nicht ausreichend sanierbar sind, könnten eine Ursache für die häufigen Rezidive darstellen (Reinhardt 2008). Durch die Tonsillektomie sollen weitere Tonsillitiden bzw. Komplikationen verhindert werden. Es existieren verschiedene nationale und internationale Empfehlungen bezüglich der Anzahl von Tonsillitiden, bis die Indikation zur Tonsillektomie gestellt werden sollte. Als Beispiel soll hier exemplarisch die modifizierte Empfehlung der Mayo-Klinik (Minnesota, USA) genannt werden, welche als Hilfsmittel zur Indikationsstellung dienen kann. Aufgrund der potentiellen Gefahr bei jeder Tonsillitis für die Entwicklung von

Poststreptokokkenerkrankungen sind die Tonsillektomiekriterien bei rezidivierenden Tonsillitiden in vielen Ländern aber auch früher erfüllt.

Häufigkeit der Tonsillitiden	Zusatzkriterien
5 oder mehr Tonsillitiden in mindestens 2 aufeinander folgenden Jahren.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tonsilläres Exsudat</li> <li>- Fieber &gt; 38,3 °C</li> <li>- Vergrößerte Kieferwinkel-Lymphknoten</li> <li>- Ärztliche Dokumentation einer ausreichenden antibiotischen Behandlung</li> </ul>
7 oder mehr Tonsillitiden innerhalb eines Jahres	

Tabelle 1: Hilfsmittel für die Indikationsstellung zur Tonsillektomie (modifiziert nach Reinhardt 2008).

Infolge einer Hyperplasie der Gaumen- und Rachenmandeln kann es zu einer behinderten Nasenatmung kommen. Weiterhin werden durch eine unzureichende Belüftung der Nase und der Nasennebenhöhlen chronisch-rezidivierende Infektionen begünstigt (Reinhardt 2008).

Jeglicher Verdacht auf ein malignes Geschehen stellt eine Indikation zur vollständigen Tonsillektomie dar. Prinzipiell auffällig sind größendifferente Tonsillen. Bei Vorliegen von Risikofaktoren wie Tabakrauch oder Alkoholkonsum steigt dann die Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen eines Tonsillienkarzinoms, bei klinischer B-Symptomatik oder weiteren deutlichen Lymphknotenschwellungen eher die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Lymphoms. Durch eine so genannte diagnostische Tonsillektomie ist eine sichere Diagnosestellung durch histologische Aufarbeitung der Präparate möglich. Hierbei finden sich im Erwachsenenalter mit über 90% am häufigsten Plattenepithelkarzinome.

Weitere seltene Indikationen sollen im Folgenden genannt werden:

- Komplette laterale Halsfisteln, die bis in die Tonsille reichen
- Spezifische Tonsillitiden wie Tonsillentuberkulose oder
- Diphtheriedauerausscheidung
- Tonsillogene Sepsis / Phlegmone
- Steinbildung in den Tonsillen (Tonsillolithiasis)

- Ausschaltung eines möglichen Infektionsherdes vor einer geplanten Organtransplantation

### **1.3. Tonsillektomie – Verfahren**

Erste Berichte über die Entfernung der Gaumenmandel gehen bis in die Zeit von ca. 40 n. Chr. zurück, in welcher Cornelius Celsus die stumpfe Auslösung der Mandeln mit dem Finger beschrieb. Seither hat sich die Operationstechnik der Tonsillektomie ständig weiterentwickelt. Insbesondere früher war es Ziel, die Operation besonders bei Kindern so schnell wie möglich ausführen zu können, da es keine geeignete Narkosetechnik gab, die länger dauernde Eingriffe im Rachen möglich gemacht hätte. So kam es im 16. und 17. Jahrhundert zur Entwicklung schnürender und schneidender Instrumente. Die zuerst von Chirurgen durchgeführten Operationen der Gaumenmandel gingen zum Ende des 19. Jahrhunderts ganz in die Hand der HNO-Ärzte über. Seitdem gab es entscheidende Weiterentwicklungen der Operationstechnik, wie beispielsweise selbsthaltende Mundsperrer und Zungenspatel sowie die Einführung kontinuierlicher Narkoseverfahren (Feldmann 1997, Eisfeld und Deitmer 2010). Neben der klassischen Tonsillektomie mit vollständiger Entfernung der Gaumenmandeln einschließlich ihrer Kapsel wurden auch Methoden entwickelt, die das Tonsillengewebe teilweise oder vollständig unter Belassung der Kapsel abtragen. Dieses als Tonsillotomie bezeichnete Verfahren sollte wegen des Erhalts von immunkompetentem Tonsillengewebe, dem niedrigen Nachblutungsrisiko und den geringen postoperativen Schmerzen im Kindesalter als Alternative zur Tonsillektomie angesehen werden (Scherer 2003).

Bei der Tonsillektomie wird unterschieden in klassische „kalte“ Dissektionstechniken und Elektrodissektionen („heiße“ Dissektionstechniken) sowie Kombinationen beider Verfahren. Die „kalte“ Dissektion bezeichnet ein Verfahren zur Entfernung der Tonsille ohne Temperaturentwicklung. Dabei kann man die Schritte der Präparation und der Blutstillung deutlich voneinander trennen. Zuerst werden die Tonsillen mittels Schere, Raspatorium und Schlingenschnürer entfernt. Die anschließende Blutstillung erfolgt mittels Tupferkompression, Ligatur und Umstechung der Blutungsquellen.

Bei der „heißen“ Dissektionstechnik werden Instrumente mit Temperaturentwicklung eingesetzt, die dahin zielen, Präparation und Blutstillung in einem einzigen Schritt zu

vereinen. Hierzu gehört die Elektrodisektion, auch Elektrokaustik genannt, bei welcher elektrische Energie zur Abtragung und zur Verödung des Gewebes genutzt wird. Die Applikation kann monopolar mittels monopolarer Kaustiknadel oder bipolar mittels bipolarer Pinzette bzw. Schere erfolgen (Neumann et al. 2007).

In den letzten Jahrzehnten wurden immer wieder neue Techniken entwickelt, um die Tonsillektomie präziser, (nach-) blutungsärmer und für den Patienten angenehmer zu gestalten. Zu den zahlreichen in der Literatur beschriebenen Verfahren zählen z.B. Tonsillektomien mittels Ultraschallskalpell (Haegner et al. 2002, Parsons et al 2006), CO<sub>2</sub>-Laser (Jäckel et al 2003), Hydrodissektion (Windfuhr 2005), Coblation (Windfuhr et al. 2006, Parsons et al 2006, Mitic et al 2007, Mösges et al. 2011), Microdebrider (Gallagher et al. 2010) und Thermal Welding (Özkiriş et al 2013).

Einige Verfahren, wie die Kryochirurgie, haben sich wegen der mangelnden Steuerbarkeit ihrer Tiefenwirkung nicht durchsetzen können (Jäckel et al. 2003). Bei der Thermal Welding - Technik (Silvola et al. 2011, Hong et al. 2013, Özkiriş et al. 2013) und der Coblation-Technik (Rakesh et al. 2012) zeichnen sich in der Literatur bereits erste positive Tendenzen hinsichtlich intraoperativem Blutverlust und postoperativer Schmerzen ab.

Es ist davon auszugehen, dass „kalte“ und „heiße“ Verfahren vielfach kombiniert eingesetzt werden (Haegner et al. 2002). Da nach wie vor die Anschaffungs- und Folgekosten der neuentwickelten Instrumente teilweise sehr hoch und damit für viele Kliniken nicht rentabel sind, stellt die kalte Dissektion mit anschließender bipolarer Koagulation ein führendes Tonsillektomieverfahren dar (Özkiriş et al. 2013, Pajić-Penavić et al. 2013).

#### **1.4. Komplikationen der Tonsillektomie**

Die Nachblutung nach Tonsillektomie bleibt trotz oder möglicherweise wegen neuer Techniken der Präparation und Blutstillung eine gefürchtete Komplikation (Blomgren et al. 2001, Attner et al. 2009, Deitmer und Neuwirth 2010), da es dabei auch zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen kann (Conley und Ellison 1999, Papaspyrou et al. 2012). Nach dem zeitlichen Zusammenhang zu dem operativen Eingriff differenziert man die Nachblutungen in zwei Kategorien: Frühblutungen bzw. primäre

Blutungen, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Tonsillektomie auftreten, und Spätblutungen bzw. sekundäre Blutungen, die jederzeit nach diesen ersten 24 Stunden, jedoch mit einem Häufigkeitsgipfel typischerweise zwischen dem 5. und 10. postoperativen Tag, auftreten (Baumann 2005). Diese Spätnachblutungen stellen ein besonderes Problem dar, da sie oft erst zu Hause auftreten und daher der Zeitfaktor bis zur professionellen Hilfe eine wichtige Rolle spielt. So genannte "Ablöseblutungen" zwischen dem 5. und dem 8. postoperativen Tag sind in der Regel nicht mit auffälligen Blutverlusten vergesellschaftet. Die erheblichen Blutverluste treten später, auch bis zum 15. postoperativen Tag auf (Deitmer und Neuwirth 2010). Es hat sich bisher keine einheitliche Klassifikation der Intensität oder Schwere einer Tonsillektomienachblutung durchsetzen können (Attner et al. 2009). In der Literatur reichen die Definitionen eines Nachblutungsereignisses von blutig tingiertem Speichel (Blomgren et al. 2001) bis zur stationären Wiederaufnahme mit operativer Versorgung in Narkose (Windfuhr et al. 2005, Arnold et al. 2008). Sarny et al. (2012b) haben Nachblutungen als jegliches Blutungsereignis nach Extubation definiert und eine Klassifikation nach dem Zeitpunkt des Auftretens und dem Schweregrad entwickelt.

#### *Nachblutungszeitpunkt*

T0 = am OP-Tag bis Mitternacht

T1 = ab Mitternacht OP-Tag bis nächste Mitternacht (24 Stunden)

T2 = analog T1

usw.

#### *Nachblutungsgrade*

A: anamnestisch Blut(spuren) im Speichel

A1: bei Untersuchung/Aufnahme trocken und bleibt trocken. Labor normwertig

A2: bei Untersuchung/Aufnahme Koagel, jedoch ohne aktive Blutung nach Entfernung, Labor normwertig

B: Blutung bei Untersuchung/Aufnahme, Versorgung erforderlich

B1: minimale Blutung bei Untersuchung/Aufnahme, steht nach z.B. Adrenalinupfer und bleibt trocken, Kreislauf und Allgemeinzustand stabil, kein Schock, Labor normwertig

B2: Blutung steht nach Verkauterung in Lokal-/Oberflächenanästhesie und bleibt trocken, Kreislauf und Allgemeinzustand stabil, kein Schock, Labor normwertig

C: Chirurgische Blutstillung in Intubationsnarkose erforderlich, Kreislauf und Allgemeinzustand stabil, kein Schock, Labor normwertig

D: Dramatische Blutung, Hb gesunken, evtl. Schock, Erythrozytenkonzentrate erforderlich, schwierige chirurgische Versorgung, evtl. intensivpflichtig, blutungsbedingte Gerinnungsprobleme (z.B. Verbrauchskoagulopathie)

E: Exitus durch Blutung oder blutungsbedingte Komplikationen (z.B. Verbrauchskoagulopathie, Schock, Aspiration, Herzstillstand)

#### *Seitenangabe*

Rechts rechte Patientenseite

Links linke Patientenseite

Beide beidseits

Unbekannt unbekannt bzw. nicht erhoben

Abb. 3: Klassifikation postoperativer Blutungen nach Stammberger (Sarny et al. 2012b)

Nachblutungen können allerdings auch unbemerkt erfolgen (Deitmer 2001), wenn das Blut verschluckt wird. Die Angaben zu Nachblutungsraten variieren in der



Literatur ebenfalls stark. In der österreichischen Tonsillenstudie von 2010, einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie, wird die Nachblutungsrate einer Tonsillektomie mit 16% angegeben und gilt damit als die nachblutungsanfälligste aller Operationen. Auch konnte gezeigt werden, dass das Auftreten einer Nachblutung – unabhängig von dessen Schweregrad – ein fünffach erhöhtes Risiko einer weiteren, chirurgisch versorgungspflichtigen Nachblutung birgt (Sarny et al. 2012b). Gefährlich ist eine Nachblutung einerseits im Bereich der Atmungsorgane mit der Möglichkeit der Aspiration von Blut (Attner et al. 2009), andererseits kann es zu einem hypovolämischen Schock mit den bekannten möglichen Folgen für den Gesamtorganismus kommen (Haegner et al. 2002). Zu den möglichen Ursachen der Tonsillektomienachblutung zählen Ursachen in der Operationstechnik, der lokalen Gefäßversorgung, dem postoperativen Blutdruck, eventuelle postoperative Entzündungsvorgänge und systemische Gerinnungsstörungen. Nach der Entfernung der Gaumenmandel kann das offene Wundbett nicht verschlossen werden und unterliegt zudem dem Einfluss von Speichel mit fibrinolytischen Aktivitäten (Deitmer 2001). Ein wesentlicher Teil des intraoperativen Aufwandes bei der Tonsillektomie besteht daher in der sorgfältigen Blutstillung im Wundgebiet direkt nach Absetzen der Tonsille. Dies geschieht klassischerweise mittels bipolarer Pinzetten, mit denen das Gewebe koaguliert wird, oder mittels Umstechung bzw. Ligatur. Diese Methoden funktionieren sehr gut bei sichtbaren punktuellen Blutungen aus Gefäßen, jedoch schlecht bei diffusen flächigen Blutungen aus der Wundfläche. Deren Versorgung nimmt häufig viel Zeit in Anspruch und verlängert so die Operationsdauer.

Ein weiteres Problem der postoperativen Phase stellen die Schmerzen mit daraus häufig resultierender mangelnder Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme dar (Blackmore et al. 2008). Gegebenenfalls ist auch eine intravenöse Flüssigkeitsgabe notwendig (Parsons et al. 2006). Schmerzen werden subjektiv sehr unterschiedlich empfunden und sind schwer miteinander vergleichbar. In vielen Studien werden daher Schmerzskalen angewendet, die die Schmerzintensität quantifizieren. Auch die Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Ernährung und Aktivität sowie der Schmerzmittelverbrauch sind gängige Parameter für die Beschreibung des postoperativen Schmerzverlaufes (Schmidt et al. 2007). Die Schmerzen bleiben dabei in den ersten vier Tagen relativ unverändert (Toma et al. 1995). Die schmerzbedingten vegetativen Symptome wie Tachykardie und Hypertonie können in dieser frühen postoperativen Phase für das Auftreten einer Nachblutung

mitverantwortlich sein. Schmerzbedingtes Schonverhalten mit verminderter Nahrungsaufnahme verzögert die Wundheilung aufgrund der geringeren mechanischen Ablösung der Wundbeläge durch die Nahrung und kann so zu Komplikationen wie z.B. Wundinfektionen im Tonsillenbett führen (Metternich et al. 1998). Daher ist auf eine ausreichende postoperative Analgesierung zu achten (Salonen et al. 2002).

Eine weitere, allerdings seltene Komplikation einer Tonsillektomie ist das Auftreten von postoperativen Schmeckstörungen. Auch über eine Schädigung der Zähne, des Gaumens und der Uvula muss aufgeklärt werden. Extrem selten sind Komplikationen wie Meningitis, Schädigung von Hirnnerven, der Halswirbelsäule und des Kiefergelenks (Windfuhr 2000). Ebenso selten ist die velopharyngeale Insuffizienz nach Tonsillektomie, die mit einem nasalen Übertritt beim Verzehr von Speisen und Getränken einhergeht (Zengel et al. 2008).

### **1.5. Wirkmechanismus von FloSeal® und klinische Anwendung**

FloSeal® (Baxter Healthcare SA, Zürich, Schweiz) ist eine visköse Gelatine-Thrombin-Matrix, die durch ihre Bestandteile direkt in die Gerinnungskaskade eingreifen und dadurch hämostatisch wirken kann (Oz et al. 2000). Die Hämostase lässt sich in zwei Teilvorgänge aufteilen, die jedoch miteinander in Verbindung stehen:

Bei der **primären Hämostase**, welche auch als zelluläre Hämostase bezeichnet werden kann, kommt es durch die Beteiligung der Blutgefäße und Thrombozyten zum vorläufigen Sistieren der Blutung.

Die Thrombozyten heften sich an subendotheliale Kollagenfasern der Wundränder. Diese Adhäsion der Blutplättchen wird vor allem durch den von-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelt. Dieser bildet Brücken zwischen Kollagen und den Thrombozyten, die den spezifischen vWF - Rezeptor Glykoprotein Ib/IX exprimieren. Bei der Adhäsion verändern die Plättchen ihre Form. Sie gehen von einer Scheibenform in eine sphärische Form mit stachelartigen Fortsätzen über. Außerdem wird durch die Adhäsion die Thrombozytenaktivierung ausgelöst. Durch freigesetzte vasokonstriktorische Substanzen (Thromboxan A, Serotonin, Katecholamine) werden

die verletzten Blutgefäße verengt und der Blutverlust dadurch minimiert. Die Verlangsamung des Blutstroms im Verletzungsgebiet bildet auch die hämodynamische Grundlage der weiteren Abläufe. Ebenfalls freigesetztes ADP bewirkt mit Thrombin und Thromboxan A<sub>2</sub> die Exprimierung von Glykoprotein IIb/IIIa - Rezeptoren der Thrombozytenmembran. An diese Rezeptoren bindet nun Fibrinogen und verknüpft die Blutplättchen untereinander. Die in dieser Weise aggregierten Thrombozyten bilden schließlich einen Thrombozytenpfropf, der als weißer Abscheidungsthrombus bezeichnet wird. Damit endet die zelluläre Hämostase. Der entstandene Thrombus ist allerdings allein nicht stabil genug, um größere Gefäßläsionen abdichten zu können.

Die **sekundäre Hämostase** ist durch die Ausbildung eines festen Fasernetzes aus Fibrin gekennzeichnet, in das Thrombozyten und Erythrozyten eingebettet sind. Es stellt sich makroskopisch als roter Abscheidungsthrombus dar und ist in der Lage, Gefäßläsionen endgültig zu verschließen.

Man unterscheidet nach Morawitz drei Phasen der sekundären Hämostase (Bonn 2003):

1. Aktivierungsphase
2. Koagulationsphase
3. Retraktionsphase

Bei der Gewebszerstörung und der Thrombozytenaktivierung werden Phospholipide wirksam, die gemeinsam mit den plasmatischen Gerinnungsfaktoren V<sub>a</sub> und X<sub>a</sub> sowie Ca<sup>2+</sup>- Ionen einen Enzymkomplex bilden, den Prothrombinaktivator. Dieser wandelt das inaktive Proenzym Prothrombin in das enzymatisch aktive Thrombin um, welches wiederum aus dem löslichen Plasmaprotein Fibrinogen das Fibrin abspaltet. Die Fibrinmonomere lagern sich zu Fibrinpolymeren aneinander. Auf diese Weise entsteht das fädige Gerüst der Gerinnsel. Unter der Wirkung des fibrinstabilisierenden Faktors XIII<sub>a</sub> entstehen kovalente Bindungen zwischen den Fibrinmonomeren. Anschließend wird der Thrombus durch Retraktion (Zusammenziehen) der Fibrinfäden mechanisch verfestigt. Im Organismus werden die Wundränder zusammengezogen und das Einsprossen von Bindegewebszellen gefördert.

Schematisch vereinfacht lassen sich zwei Wege zur Bildung des Prothrombinaktivators, dem Startpunkt der gemeinsamen Endstrecke, darstellen:

Bei dem **intrinsischen Weg** kommt der Faktor XII nach einer Gefäßverletzung mit negativ geladenen Oberflächen (z.B. Kollagen) in Berührung. An der Aktivierung und Wirkung von Faktor XII sind außerdem noch Kininogen, Kallikrein und Thrombin beteiligt. In der Folge werden die Faktoren XI und IX aktiviert.

Der **extrinsische Weg** ist der zweite Mechanismus, um die Blutgerinnung auszulösen. Nach einer Gefäßverletzung gelangt Gewebsthromboplastin (Tissue Factor) aus zerstörtem Gewebe in das Plasma und aktiviert durch Komplexbildung den Faktor VII. Faktor VII<sub>a</sub> aktiviert anschließend Faktor IX und Faktor X. Faktor IX<sub>a</sub> bildet gemeinsam mit Faktor VIII<sub>a</sub>, Phospholipiden und Ca<sup>2+</sup>- Ionen einen Enzymkomplex, der proteolytisch den Faktor X aktiviert (Jelkmann 2011).

FloSeal® greift an zwei Stellen in die Gerinnungskaskade ein:

Die enthaltene Gelatine aktiviert das intrinsische System. Gleichzeitig wird durch deren Aufquellen auch eine mechanische Behinderung des Blutflusses und somit ein zusätzlicher hämostatischer Effekt der Substanz erreicht (Schilling et al. 2008). Das Thrombin katalysiert die Fibrinbildung in der Endstrecke der Gerinnungskaskade.

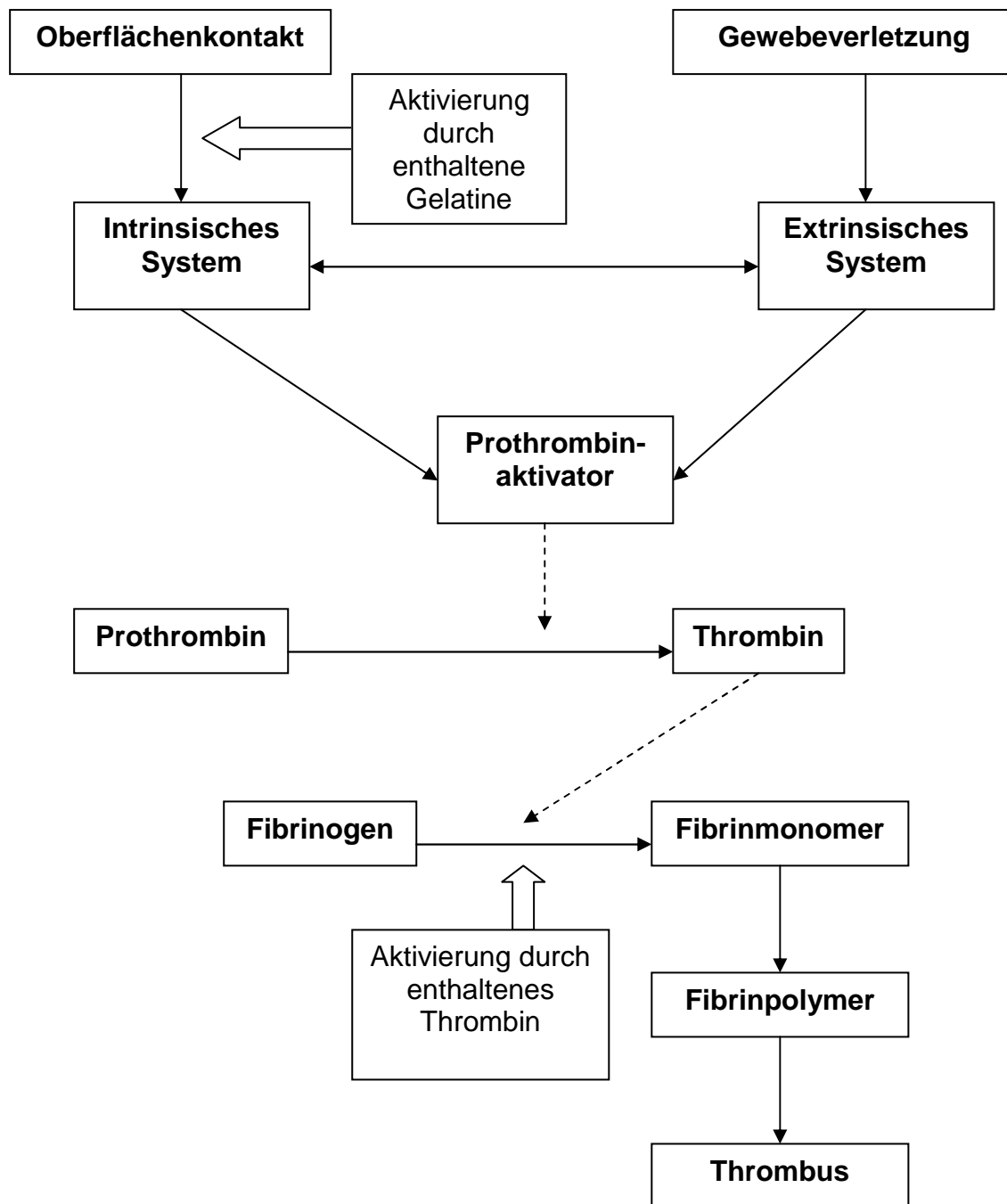


Abbildung 4: Angriffspunkte von FloSeal® im Gerinnungssystem (in Anlehnung an Baxter Healthcare SA 2008).

Die im FloSeal® enthaltene bovine Gelatine-Matrix besteht aus quervernetztem Gelatine-Granulat und wird steril und pyrogenfrei in einer Standard-Einwegspritze bereitgestellt. FloSeal® darf daher nicht bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf Material auf Rinderbasis eingesetzt werden. Das Risiko einer übertragbaren spongiformen Enzephalopathie (Bovine Spongiforme Enzephalopathie

- BSE) wurde gemäß den Vorschriften mit Hilfe eines Herstellungsverfahrens mit nachgewiesener BSE-Inaktivierung minimiert. Das Thrombin ist ein steriles, pyrogenfreies, gefriergetrocknetes, mit Dampf und Solvent/Detergent behandeltes Präparat in Pulverform aus gepooltem humanen Plasma. Zum Studienzeitpunkt war das Thrombin noch boviner Herkunft. Die Umstellung auf humanes Thrombin erfolgte im März 2009.

Vor dem Gebrauch muss das Thrombin der Gelatine-Matrix zugesetzt werden. Dies geschieht direkt im Operationssaal mittels diversen Zubehörs, das dem FloSeal®-Set beigelegt ist. Die nach dem Mischvorgang in einer Spritze befindliche FloSeal®-Matrix kann mit einer Applikatorspitze direkt auf die Blutungsstelle auf der Gewebeoberfläche aufgetragen werden. Es sind Applikatoren für verschiedene Anwendungsgebiete erhältlich, die sich in Länge und Krümmung unterscheiden (Durrani et al. 2007). Nach Zubereitung soll FloSeal® innerhalb von 2 Stunden verwendet werden.

Die Anwendung von FloSeal® ist bei invasiven oder minimal-invasiven Operationen als Zusatzverfahren zur Hämostase indiziert, wenn die Blutstillung mit Ligaturen oder konventionellen Verfahren ineffektiv oder undurchführbar ist. FloSeal® ist dabei allerdings kein Ersatz für eine äußerst sorgfältige chirurgische Arbeitsweise.

FloSeal® ist wirksam bei intraoperativen Blutungen von Sickerblutungen bis hin zu arteriell spritzenden Blutungen. Dabei ist darauf zu achten, dass das Produkt nicht direkt in Blutgefäße injiziert oder gedrückt wird. Dies könnte zu starker intravaskulärer Blutgerinnung mit möglicher Todesfolge führen (Ferschl und Rollins 2009). In einem von Steinestel et al. (2013) beschriebenen Fall kam es nach dem Einsatz von FloSeal® bei einem neurochirurgischen Eingriff zu einer fulminanten Lungenembolie mit Todesfolge. Nach der histologischen Aufarbeitung wurden in dem Thrombus Bestandteile der FloSeal®-Matrix gefunden.

Auch bei bekannten Gerinnungsstörungen kann FloSeal® angewendet werden (Durrani et al. 2007). Für eine optimale Wirkentfaltung ist es wichtig, dass FloSeal® in vollen Kontakt mit der aktiv blutenden Gewebeoberfläche gebracht wird. Durch die pastöse Struktur ist auch eine Verwendung bei unregelmäßiger Wundgeometrie möglich (Jo et al. 2007). Die in der FloSeal®-Matrix enthaltenen Granula füllen die Wunde und dehnen sich beim Kontakt mit dem blutfeuchten Situs innerhalb von 10 Minuten um ca. 20% aus. Dadurch findet auch eine mechanische Behinderung des

Blutflusses statt. Das Blut sickert durch die Zwischenräume der Granula und kommt mit dem Thrombin in Kontakt. Um die durch die Granula gebildete mechanisch stabile Matrix herum bildet sich durch die Umwandlung von Fibrinogen des Patientenblutes in Fibrin ein Thrombus und haftet an der Oberfläche des Gewebes an. Nach einer Einwirkzeit von 2 Minuten, bei der FloSeal® mit einem feuchten Tupfer vor Ort gehalten werden sollte, sollte überschüssiges, also nicht in das Koagulat eingebundenes, FloSeal® vorsichtig abgespült werden. Es ist darauf zu achten, den Koagulatkomplex dabei nicht zu zerstören. FloSeal® wird innerhalb von 6 bis 8 Wochen vom Körper resorbiert. Dies entspricht dem gleichen Zeitraum wie bei der normalen Wundheilung (Baxter Healthcare SA 2012).

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl an lokal wirkenden hämostatischen Substanzen wie Fibrin- und Thrombinkleber, oxidierte und regenerierte Zellulose und Gelatineschwämme entwickelt (Nasso et al. 2009). Im Jahre 1999 erfolgte die Zulassung von FloSeal® von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) als Zusatzverfahren bei ineffektiven konventionellen Blutstillungsverfahren (Clapp und Huang 2013). Seit seiner Einführung wurde FloSeal® in einer ganzen Reihe von operativen Eingriffen erfolgreich angewandt. In der folgenden Tabelle seien beispielhaft einige Einsatzgebiete erwähnt:

<b>Fachgebiet</b>		<b>Quelle</b>
Allgemeinchirurgie	Thyreoidektomie	Testini et al. 2009
	Partielle Splenektomie	Costamagna et al. 2010
Herzchirurgie		Oz et al. 2000
Herz- und Gefäßchirurgie		Nasso et al. 2009
Neurochirurgie		Gazzeri et al. 2011
HNO-Heilkunde	Sinuschirurgie	Baumann und Caversaccio 2003
	Adenoidektomie	Mathiasen und Cruz 2004
	Epistaxis	Mathiasen und Cruz 2005
	Adenotonsillektomie	Jo et al. 2007
	Tonsillektomie	Blackmore et al. 2008
Gynäkologie	Zystektomie am Ovar	Ebert et al. 2009
	Tubargravidität	Clapp und Huang 2013
Urologie	Teilnephrektomie	Richter et al. 2003, Palacios et al. 2013
	Perkutane Nephrolitholapaxie	Schilling et al. 2008
Augenheilkunde	Tränenwegschirurgie	Durrani et al. 2007

Tabelle 2: Beispiele für Anwendungsgebiete von FloSeal®

Auch andere Autoren haben sich bereits mit dem Einsatz von FloSeal® und anderen lokal wirkenden hämostatischen Substanzen bei der Tonsillektomie und deren Auswirkungen auf postoperative Schmerzen und Nachblutungen beschäftigt (Stoeckli et al. 1999, Gross et al. 2001, Jo et al. 2007, Blackmore et al. 2008, Dyer et al. 2013)



## 2. Zielstellung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es zu analysieren, ob der Einsatz von FloSeal® im Vergleich zur herkömmlich durchgeführten Elektrokoagulation bei der Blutstillung im Rahmen der Tonsillektomie Einfluss auf den intra- und postoperativen Verlauf hat.

Hierbei wurden durch die Analyse von Patientendaten folgende Fragestellungen bearbeitet:

- Kann durch den Einsatz von FloSeal® ein intraoperativer Zeitgewinn im Vergleich zur herkömmlichen elektrochirurgischen Blutstillungstechnik erzielt werden?
- Wie suffizient ist die Blutstillung mittels FloSeal® ?
- Wie schätzen die Operateure das Handling und die Wirksamkeit von FloSeal® bei der Tonsillektomie ein?
- Hat die Anwendung von FloSeal® einen Einfluss auf die postoperativen Schmerzen und die Schmerzmitteleinnahme?
- Hat die Anwendung von FloSeal® einen Einfluss auf den postoperativen Heilungsverlauf?
- Beeinflusst die intraoperative Blutstillung mittels FloSeal® die Nachblutungsrate bei Tonsillektomien?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Studienablauf**

In der vorliegenden prospektiven, randomisierten, 2-armigen, monozentrischen Einfachblindstudie wurden die Daten von 176 erwachsenen Patienten erfasst, die im Zeitraum von Juli 2006 bis September 2008 in der Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde Leipzig tonsillektomiert wurden.

Die Studie war zuvor von der Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt worden (Reg.-Nr. 213/2005).

In die Studie wurden Patienten mit folgenden Merkmalen eingeschlossen:

- Indikation zur Tonsillektomie: chronische Tonsillitis, chronisch-rezidivierende Tonsillitis, chronisch-hyperplastische Tonsillitis, Z.n. Paratonsillarabszess (größer 3 Monate), Z.n. Mononukleose
- Alter: vollendetes 18. Lebensjahr

Als Studienausschlusskriterien wurden formuliert:

- weiterer paralleler Eingriff im HNO-Bereich
- Abszess -Tonsillektomie
- maligne Neubildung der Tonsillen
- Normabweichung der Gerinnungswerte (Quick < 70%, PTT > 40sec., Thrombozytenzahl > 100.000)
- Kontraindikation für einzusetzende Therapie (z.B. Überempfindlichkeit gegen Produkte auf Rinderbasis)
- mangelnde Kooperationsbereitschaft des Patienten
- Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit
- Teilnahme des Patienten an anderen Therapiestudien

Falls alle Einschlusskriterien erfüllt wurden, keine Ausschlusskriterien vorlagen und ein umfassendes ärztliches Informationsgespräch mit anschließender schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten stattfand, wurde der Patient in die Studie aufgenommen. Die Aufklärung zum Studienablauf erfolgte unmittelbar im Anschluss an die Aufklärung zur Tonsillektomie in Intubationsnarkose mindestens einen Tag vor dem geplanten Eingriff. Somit konnte eine ausreichende Bedenkzeit gewährt werden.

Die präoperative Randomisation in eine der beiden Behandlungsgruppen – FloSeal®-Gruppe oder Standardgruppe – erfolgte computergestützt im Zentrum für Klinische Studien Leipzig - KKS. Die Studienteilnahme wurde auf dem OP-Plan und in der Patientenakte vermerkt, ebenso das Ergebnis der Randomisation. Die Patienten waren bis zur letzten Nachuntersuchung am 20. postoperativen Tag gegenüber der Blutstillungsmethode verblindet.

Die Operationen wurden sowohl von Fachärzten für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde als auch von Ärzten in Weiterbildung unter fachärztlicher Anleitung durchgeführt.

In beiden Studienarmen wurde nach Einsetzen des Mundsperrers und Legen einer Rachentamponade die Tonsillektomie als kalte Dissektion durchgeführt. Dabei wurde nach in der Regel nach Gaumenbogenrandschnitt oder direkt die Tonsille mittels Tonsillenfasszange gefasst und nach medial luxiert und mittels Raspatorium, Schere und Tonsillenschnürer präpariert und entfernt. Auf eine präoperative Injektion von Lokalanästhetika und Adrenalin im Bereich der Gaumenbögen wurde verzichtet. Nach Absetzen der ersten Tonsille wurde ein kochsalzgetränkter Gazetupfer in das Tonsillenbett eingelegt und es erfolgte die Tonsillektomie in gleicher Weise auf der zweiten Seite.

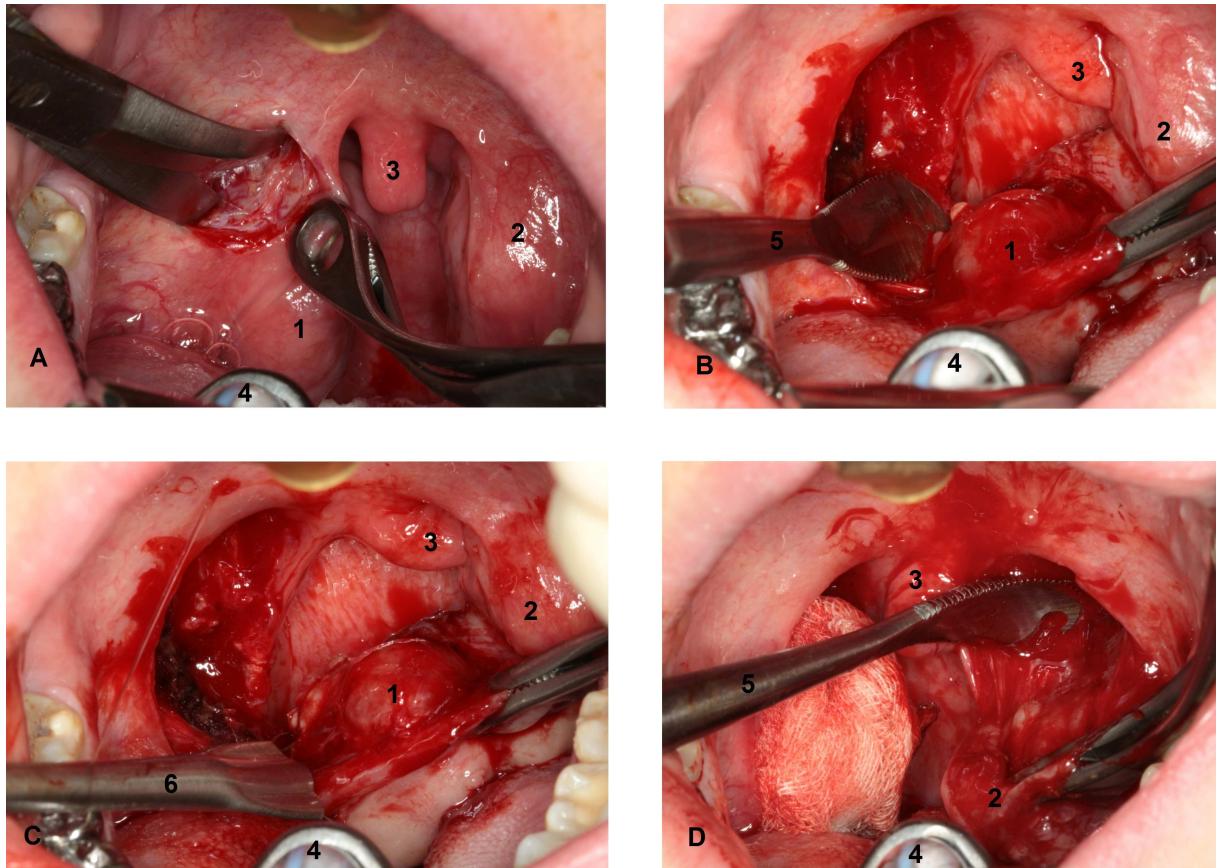


Abbildung 5: Operationsschritte einer Tonsillektomie in kalter Dissektionstechnik unter Allgemeinanästhesie.

(A) Gaumenbogenrandschnitt mittels Schere und Tonsillenfasszange, (B) Kalte Dissektion mittels Raspatorium, (C) Absetzen der Tonsille mittels Tonsillenschnürer, (D) Präparation der Gegenseite nach Tupfereinlage

(1=rechte Tonsille, 2=linke Tonsille, 3=Uvula, 4=Mundsperrerr mit Tubus, 5=Raspatorium, 6=Tonsillenschnürer)

Die anschließenden Maßnahmen zur Blutstillung unterschieden sich in den beiden Gruppen:

In der **FloSeal®-Gruppe** wurde die Gelatine-Thrombin-Matrix (FloSeal®) zur Blutstillung angewendet. Die Herstellung des fertigen Produktes nach Gebrauchsanweisung erfolgte kurz vorher durch die instrumentierende OP-Schwester. Es wurden zunächst 2,5 ml FloSeal® mit einem Applikator in ein Tonsillenbett eingebracht und - unter Beachtung einer gleichmäßigen Verteilung - mit einem Gazetupfer, der mit steriler Kochsalzlösung angefeuchtet ist, vorsichtig angepresst. Dabei war auf eine ausreichende Menge FloSeal® und direkten und vollständigen Kontakt mit der Geweboberfläche zu achten. Nach 2 Minuten wurde

überschüssiges Material mit einer Kochsalzlösung abgespült. Bei persistierenden Blutungsquellen nach dem Einsatz von FloSeal® wurden diese bevorzugt mittels Umstechung versorgt. Auch die Elektrokoagulation war erlaubt, musste jedoch dokumentiert werden. Anschließend wurde auf der Gegenseite in gleicher Weise verfahren.

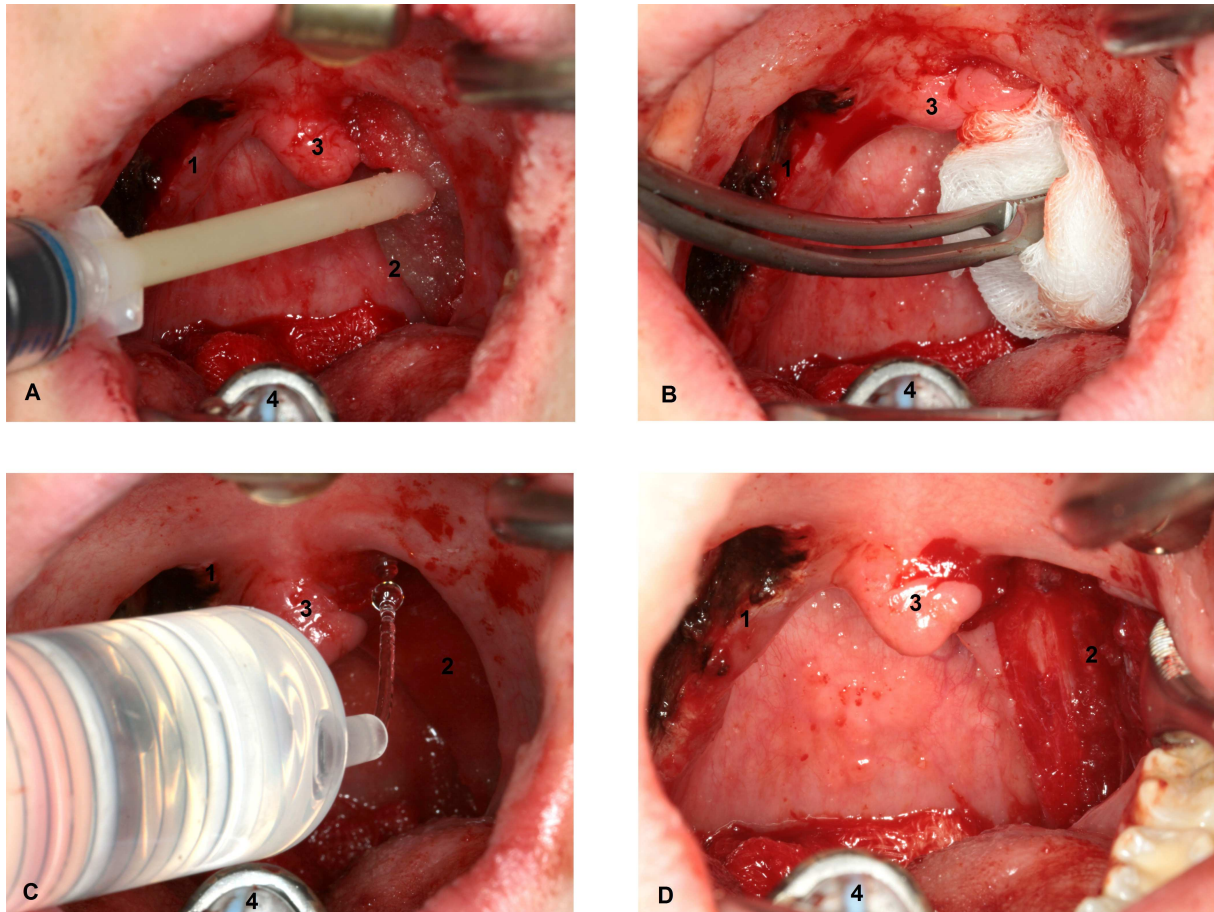


Abbildung 6: Arbeitsschritte bei der Verwendung von FloSeal®

(A) Einbringen der fertig gemischten FloSeal-Matrix in das linke Tonsillenbett mittels Applikator, (B) Anpressen mit einem feuchten Tupfer für 2 Minuten, (C) Abspülen von überflüssigem Material mit Kochsalzlösung, (D) Blutrockenheit im linken Tonsillenbett

Zu beachten ist hierbei, dass zur Dokumentation der Operationsschritte die Blutstillung auf der rechten Seite mittels Elektrokaustik erfolgte (zur exemplarischen Darstellung der Blutstillung im Standardarm). Der Patient nimmt nicht an der Studie teil.

(1=rechtes Tonsillenbett, 2=linkes Tonsillenbett, 3=Uvula, 4=Mundsperrerr mit Tubus)



In der **Standardgruppe** wurde auf den Einsatz von FloSeal® verzichtet. Die Blutstillung erfolgte komplett mittels Tupferkompression, Elektrokoagulation mit bipolarer Pinzette oder mittels Umstechung. Ein intraoperativer Wechsel in eine andere Behandlungsgruppe fand nicht statt.

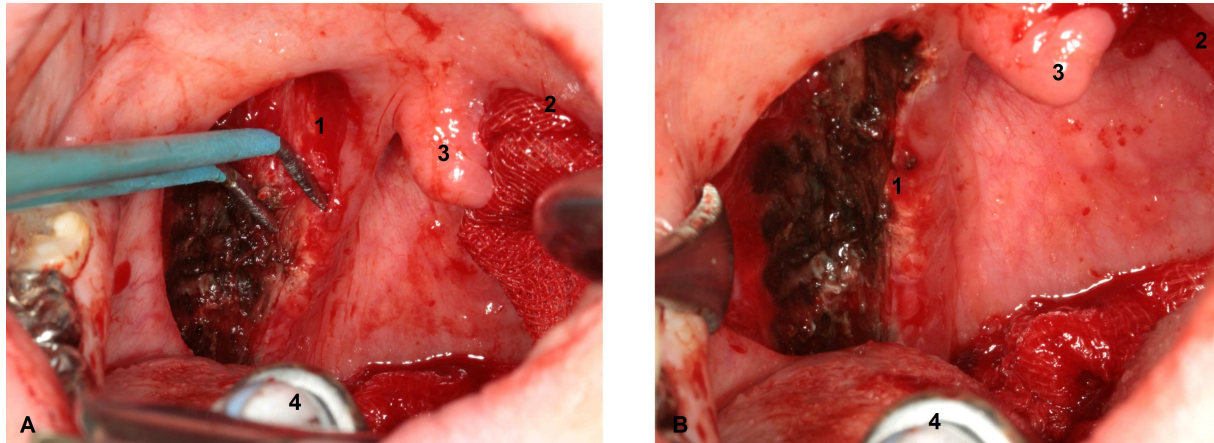


Abbildung 7: Blutstillung in der Standardgruppe mittels Elektrokaustik

(A) Koagulation mittels bipolarer Pinzette zur Blutstillung im rechten Tonsillenbett, (B) Bluttrockenheit im rechten Tonsillenbett.

(1=rechtes Tonsillenbett, 2=linkes Tonsillenbett, 3=Uvula, 4=Mundsperrer mit Tubus)

Alle Tonsillektomien wurden als stationäre Prozeduren durchgeführt. Bei regelrechtem Verlauf konnte der Patient am 5. postoperativen Tag nach Hause entlassen werden. In den seltenen Fällen einer vorzeitigen Entlassung auf Wunsch des Patienten wurde nochmals ausführlich über das Risiko einer möglichen Nachblutung und die Konsequenzen einer dann erforderlichen Therapie aufgeklärt. In einem Patiententagebuch wurden nach der Entlassung Schmerzstärke, Analgetikaeinnahme und eventuelle Nachblutungen und besondere Ereignisse dokumentiert. Alle Studienteilnehmer wurden gebeten, sich bei Nachblutungsereignissen sofort wieder in der Klinik vorzustellen. Bei erneuter stationärer Aufnahme wegen einer Blutungskomplikation wurde der Entlassungszeitpunkt in Abhängigkeit von Blutungsintensität, dem Allgemeinzustand und der Hämoglobinkonzentration festgelegt. Nach 10 und 20 Tagen postoperativ wurden alle Patienten zu einer klinischen Nachuntersuchung einbestellt. Zum letzten Vorstellungstermin erfolgte dann auch die Rückgabe des Patiententagebuches. In Fälle, bei denen zum letzten Patientenkontakt kein Tagebuch vorlag, wurden diese angeschrieben und gebeten, das Patiententagebuch an die Klinik zurückzusenden.

Ein Abbruch der Studie war jederzeit möglich, wenn eines der folgenden Ereignisse eintritt:

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / unverträgliche Toxizität
- deutlich erhöhte Nachblutungsrate in der FloSeal®-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe
- Änderung der Nutzen-Risiko-Bewertung
- neue Erkenntnisse aus anderen Studien
- nicht ausreichende Rekrutierungsrate
- die erforderliche Logistik kann nicht mehr erbracht werden

Auch der Patient konnte jederzeit und ohne Angabe von Gründen seine Einwilligung zurückziehen und die Studie abbrechen. Er wurde darüber informiert, dass im Falle eines Widerrufs der Einwilligung die gespeicherten Daten weiterhin im Rahmen der Studie verwendet werden dürfen.

### **3.1.1. Präoperative Parameter**

Präoperativ wurde eine Blutentnahme zur Bestimmung von Hämoglobin (mmol/l), Hämatokrit (%), Leukozyten ( $10^9/l$ ), Thrombozyten ( $10^9/l$ ), Quick (%) und PTT (sec) angeordnet. Weiterhin erfolgte am Vortag der Operation auch die Zuordnung des Patienten zu einem der beiden Studienarme. Um Ungleichgewichte der Patientenzusammensetzung in den beiden Gruppen zu vermeiden, wurde bei der Randomisation nach den Kriterien „Raucher / Nichtraucher“ und „Erfahrung des vorgesehenen Operateurs“ ( $< 50$  oder  $\geq 50$  bisher durchgeführte Tonsillektomien) stratifiziert.

### **3.1.2. Intraoperative Parameter**

Perioperativ wurde die Erfahrung des Operateurs noch einmal genauer differenziert ( $<50$ , 50-99, 100-299 oder  $\geq 300$  bisher durchgeführte Tonsillektomien). Dokumentiert wurden die Präparationszeit (sec) vom Einsetzen des Mundsperrers bis zum Absetzen der zweiten Tonsille sowie die Blutstillungszeit (sec) vom Absetzen der zweiten Tonsille bis zur Entfernung des Mundsperrers. Falls nach Absetzen der Tonsille oder nach FloSeal® - Anwendung eine zusätzliche Anwendung der bipolaren Pinzette zur Blutstillung notwendig war, wurden Lokalisation (rechts, links

oder beidseitig) und Anzahl der koagulierten Stellen dokumentiert. Sollten noch weitere blutstillende Maßnahmen zur Anwendung gekommen sein, wurden diese ebenfalls im Erfassungsbogen festgehalten. Bei der Behandlung mit FloSeal® wurden noch eventuelle lokale und systemische Effekte wie allergische Reaktionen oder Kreislaufbeeinträchtigung erfasst. Weiterhin bewertete jeder Operateur das Handling und die Wirksamkeit von FloSeal® auf einer 5-Punkte-Skala von sehr gut bis sehr schlecht.

### **3.1.3. Postoperative Parameter**

Postoperativ wurde täglich von Tag 1 bis Tag 20 vor der ersten Analgetikaeinnahme das subjektive Schmerzempfinden des Patienten mit Hilfe einer 10 cm langen visuell analogen Schmerzskala ermittelt (kein Schmerz bis maximal vorstellbarer Schmerz) und im Patiententagebuch dokumentiert. Die Standardmedikation während des stationären Aufenthaltes bestand in der Verabreichung von Paracetamol-Codein-Saft (1000 mg Paracetamol / 50 mg Codein) 4x täglich je 15 ml p.o. Bei Bedarf wurden zusätzliche Analgetika, z.B. Metamizol, verabreicht. Während der täglichen ärztlichen Visite wurde die Dicke der Wundbeläge dokumentiert (keine, dünne, normale oder dicke Beläge). Auffälligkeiten im Wundgebiet (Koagel, Ödeme, Einblutungen), alle Formen der Nachblutung oder sonstige Besonderheiten wurden im Studienprotokoll festgehalten. Dabei wurde prinzipiell jedes Blutungsereignis nach Extubation als Nachblutung definiert.

Am vierten postoperativen Tag wurden erneut Hämoglobin (mmol/l), Hämatokrit (%), Leukozyten ( $10^9/l$ ), Thrombozyten ( $10^9/l$ ), Quick (%) und PTT (sec) bestimmt.

Nach der Entlassung erfolgten die Weiterführung der Schmerzerfassung mittels visueller Analogskala, die Dokumentation der eingenommenen Analgetika und die Erfassung eventueller Nachblutungen oder Besonderheiten durch den Patienten selbst in einem Patiententagebuch. Zur Schmerztherapie sollten maximal 4 x 500 mg Paracetamol p.o. nach Bedarf eingenommen werden, allerdings wurden auch häufig andere Schmerzmedikamente verwendet. Um dennoch eine Vergleichbarkeit herzustellen, wurden nach Rücksprache mit den Kollegen der Klinischen Pharmakologie Tagesdosen der Medikamente der einzelnen Wirkstoffgruppen erstellt, die sich aus der Summe der empfohlenen Einzeldosis für mittelstarke Schmerzen bei Erwachsenen zusammensetzt. Die Berechnung erfolgte entsprechend der Angaben in Tabelle 3.



Wirkstoff	Einzeldosis für Erwachsene (mg)
ASS	500
Diclofenac	50
Ibuprofen	400
Indometacin	50
Metamizol	500
Paracetamol	500
Piritramid	15
Tilidin	50
Tramadol	50

Tabelle 3: Empfohlene Einzeldosis für mittelstarke Schmerzen bei Erwachsenen für die einzelnen Wirkstoffgruppen

Die Nachuntersuchungen am 10. und am 20. postoperativen Tag beinhalteten die Inspektion des Operationsgebietes in gleicher Weise wie während des stationären Aufenthaltes und die Befragung des Patienten nach eventuellen Besonderheiten. Eine Nachbeobachtung über den 20. postoperativen Tag hinaus erfolgte nicht.

### 3.2. Statistische Auswertung der Daten

Die prä-, intra- und postoperativen Daten wurden zunächst auf einem standardisierten Bogen erfasst und später in eine Datenbank übertragen. Es wurden zusätzlich alle Patientenakten gesichtet, um fehlende Angaben auf den Erhebungsbögen zu ergänzen.

Die Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mit Hilfe der im Folgenden genannten statistischen Tests. Die erfassten Daten beziehen sich auf unabhängige Stichproben. Zur Analyse von nominal skalierten, dichotomen Variablen wurde der  $\chi^2$ -Test durchgeführt. Es wurden für diese Variablen die absoluten Häufigkeiten sowie Gruppenprozentage angegeben.

Für Intervallskalierte Daten, welche einen Nullpunkt und ein festes Intervall besitzen (z.B. Alter), wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

Anschließend erfolgte der Mittelwertevergleich durch den U-Test nach Mann-Whitney. Ein Wahrscheinlichkeitswert von  $p < 0,05$  gilt als signifikant.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der Statistik- Software SPSS Version 17.0.0 (Statistical Program for Social Sciences) Copyright SPSS Inc., 1989 – 2007.

## 4. Ergebnisse

Für die vorliegende Studie konnten insgesamt 176 Patienten rekrutiert werden. Durch die computergestützte 1:1 Randomisation mittels modifiziertem Verfahren nach Pocock wurden 89 Patienten der FloSeal®-Gruppe sowie 87 Patienten der Standardgruppe zugeordnet.

Von den 176 Patienten gelang bei 162 Patienten (jeweils 81 der FloSeal®- und der Standardgruppe) eine prä- und intraoperative Studiendokumentation. In insgesamt 5 Fällen war eine Auswertung bei unzureichender intraoperativer Studiendokumentation nicht möglich. Weiterhin gab es einen Studienabbrecher sowie 8 Patienten, welche aufgrund des Zutreffens eines Ausschlusskriteriums nicht an der Studie teilnehmen konnten.

Neben der Erfassung von Daten im Rahmen des stationären Aufenthaltes war eine tägliche Dokumentation des Schmerzempfindens sowie besonderer Ereignisse in einem Patiententagebuch vorgesehen. Durch fehlenden Rücklauf von Tagebüchern reduzierte sich der Anteil der bis zum Tag 20 auswertbaren Patienten noch einmal auf 72 Patienten der FloSeal®-Gruppe sowie 59 Patienten der Standardgruppe.

Ein Überblick über die vorliegende Studiendokumentation zum Untersuchungszeitraum ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

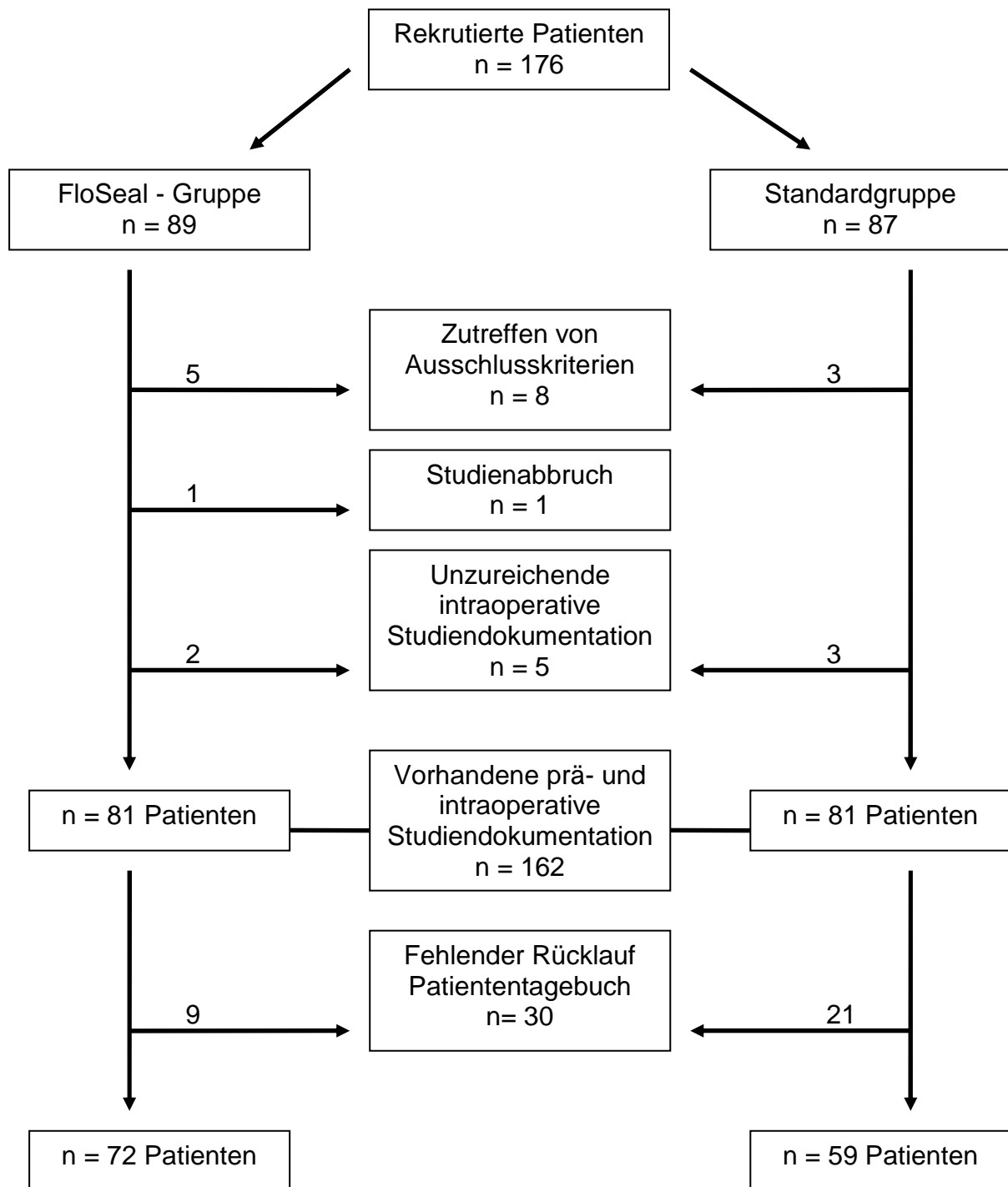


Abbildung 8: Überblick über die Studiendokumentation in beiden Studienarmen

Variable	Anzahl Patienten	Vorhandene Studiendokumentation
Operationstag	162	100 %
1. postoperativer Tag	162	99%
2. postoperativer Tag	161	98 %
3. postoperativer Tag	161	98 %
4. postoperativer Tag	160	98 %
5. postoperativer Tag	149	91 %
10. postoperativer Tag	141	86 %
20. postoperativer Tag	130	79%
Rücklauf Tagebuch	131	80%

Tabelle 4: Umfang der Studiendokumentation zu den Dokumentationszeitpunkten

## 4.1. Präoperative Parameter

### 4.1.1. Epidemiologische Daten

Es bestehen keine Geschlechtsunterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Variable	FloSeal® (Anteil in %)	Standard (Anteil in %)	p- Wert
Männlich	31 (38,3%)	28 (34,1%)	0,584
Weiblich	50 (61,7%)	53 (65,9%)	

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung der Gruppen

Es bestehen keine Altersunterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Variable	FloSeal® (+/- SD)	Standard (+/- SD)	p- Wert
Alter	30,2 (+/- 12,1)	31,5 (+/- 12,9)	0,866

Tabelle 6: Altersverteilung in den Gruppen

#### 4.1.2. Präoperative Labor- und Blutdruckwerte

Es bestehen keine Unterschiede hinsichtlich der präoperativ bestimmten Blutbild- und Gerinnungsparameter zwischen den beiden Studienarmen. Auch die präoperativ bestimmten Blutdruckwerte unterscheiden sich in beiden Studienarmen nicht.

Variable	FloSeal® (+/- SD)	Standard (+/- SD)	p- Wert
Hämoglobin (mmol/l)	8,6 (+/- 0,8)	8,6 (+/- 0,8)	0,917
Hämatokrit (%)	40,8 (+/- 3,2)	40,9 (+/- 2,8)	0,914
Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /l)	279,1 (+/- 59,0)	274,0 (+/- 70,1)	1,000
Leukozyten (10 <sup>9</sup> /l)	6,7 (+/- 1,7)	6,8 (+/- 2,1)	0,862
Quick (%)	107,5 (+/- 9,7)	107,9 (+/- 10,4)	0,632
PTT (s)	29,6 (+/- 3,3)	29,4 (+/- 2,8)	0,945
Blutdruck systolisch (mmHg)	126 (+/- 17)	125 (+/- 15)	0,952
Blutdruck diastolisch (mmHg)	77 (+/- 9)	77 (+/- 9)	0,636

Tabelle 7: Laborparameter und Blutdruck bei Einschluss in die Studie vs. Studienarm

#### 4. 2. Intraoperative Parameter

##### 4.2.1. Erfahrung des Operateurs

Die bereits für die Randomisation erforderliche Angabe zur Erfahrung des Operateurs wurde im Operationssaal noch einmal differenzierter erfasst. In beiden Studienarmen hatten hauptsächlich relativ erfahrene Operateure mit  $\geq 300$  Operationen (45 im FloSeal®-Arm und 51 im Standardarm) oder relativ unerfahrene Operateure mit  $< 50$  Operationen (21 im FloSeal®-Arm und 17 im Standardarm) die Tonsillektomien durchgeführt. Lediglich 26 Patienten wurden von Operateuren mit einer Erfahrung von 50 - 299 Tonsillektomien operiert.

Anzahl Tonsillektomien	FloSeal® (Anzahl Fälle)	Standard (Anzahl Fälle)	Summe
<50	21	17	38
50 - 99	1	1	2
100 - 299	13	11	24
≥ 300	45	51	96
Summe	80	80	160

Tabelle 8: Erfahrung des Operateurs vs. Studienarm

#### 4.2.2. Operationszeiten

Bei der Auswertung der Operationszeiten aller Operateure ermittelten wir eine mittlere Tonsillektomiezeit, gemessen vom Einsetzen bis zum Entfernen des Mundsperrers, von 18,2 min in der FloSeal®-Gruppe und 19 min in der Standardgruppe. Der Zeitunterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,224$ ). Betrachtet man allein die Präparationszeit, die als Zeit zwischen dem Einsetzen des Mundsperrers und dem Absetzen der zweiten Tonsille definiert wird, so finden sich mit Mittelwerten von 8,5 min in der FloSeal®-Gruppe und 9,3 min in der Standardgruppe ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p=0,565$ ). Bei der Auswertung der Blutstillungszeiten für beide Gruppen liegen die Mittelwerte mit 9,6 min in der Standardgruppe und 9,7 min in der FloSeal®-Gruppe sehr eng beieinander. Dennoch ist dieser Unterschied bei einem Median von 8,4 min in der Standardgruppe und 9,2 min in der FloSeal®-Gruppe statistisch signifikant ( $p=0,017$ ) und die Standardgruppe somit bei der Betrachtung der Blutstillung der FloSeal®-Gruppe überlegen. In der FloSeal®-Gruppe zeigen sich allerdings geringere Standardabweichungen und Spannweiten bezüglich der Blutstillungs- und Tonsillektomiezeit als in der Standardgruppe.

Variable	FloSeal®	Standard	p- Wert
<i>Anzahl Fälle</i>	80	80	
<i>Präparationszeit</i>			
Mittelwert (min)	8,5	9,3	0,565
Standardabweichung	4,7	6,6	
Median	7,2	7,2	
Spannweite	22,3	40,1	
<i>Blutstillungszeit</i>			
Mittelwert (min)	9,7	9,6	0,017
Standardabweichung	2,5	6,2	
Median	9,2	8,4	
Spannweite	12,8	50,0	
<i>Tonsillektomiezeit</i>			
Mittelwert (min)	18,2	19,0	0,224
Standardabweichung	5,9	11,0	
Median	16,3	15,8	
Spannweite	25,1	71,1	

Tabelle 9: Operationszeiten vs. Studienarm

Bei den relativ unerfahrenen Operateuren (< 100 Tonsillektomien) wurde eine mittlere Tonsillektomiezeit von 24,6 min in der FloSeal®-Gruppe und 32,6 min in der Standardgruppe (p=0,05) gemessen. Die reine Blutstillungszeit unterscheidet sich im Mittel um 3,7 min zugunsten der FloSeal®-Gruppe (10,5 min vs. 14,2 min in der Standardgruppe), allerdings ohne statistische Signifikanz (p=0,157). Auch hier finden sich deutliche Unterschiede in der Spannweite (12,8 min in der FloSeal®-Gruppe vs. 45,7 min in der Standardgruppe). Bei der Betrachtung der Präparationszeiten für diese relativ unerfahrenen Operateure fällt allerdings auch auf, dass in der FloSeal®-Gruppe im Mittel um 4,3 min schneller präpariert wurde als in der Standardgruppe (p=0,087).



Variable	FloSeal®	Standard	p- Wert
<i>Anzahl Fälle</i>	22	18	
<i>Präparationszeit</i>			
Mittelwert (min)	14,1	18,4	0,087
Standardabweichung	5,1	8,8	
Median	11,9	18,7	
Spannweite	19,3	36,6	
<i>Blutstillungszeit</i>			
Mittelwert (min)	10,5	14,2	0,157
Standardabweichung	3,0	10,2	
Median	9,7	11,0	
Spannweite	12,8	45,7	
<i>Tonsillektomiezeit</i>			
Mittelwert (min)	24,6	32,6	0,050
Standardabweichung	6,5	14,9	
Median	23,0	29,4	
Spannweite	21,0	61,3	

Tabelle 10: Operationszeiten für Operateure mit <100 Tonsillektomien Erfahrung vs. Studienarm

Relativ erfahrene Operateure mit mehr als 100 Eingriffen benötigten für eine Tonsillektomie in der FloSeal®-Gruppe im Mittel 15,8 min (6,4 min Präparation und 9,4 min Blutstillung) und für eine Tonsillektomie in der Standardgruppe 15,0 min (6,7 min Präparation und 8,3 min Blutstillung). Bei der Betrachtung der reinen Blutstillungszeit stellt sich die Überlegenheit der Standardgruppe dann auch statistisch signifikant dar (9,4 min in der FloSeal®-Gruppe vs. 8,3 min in der Standardgruppe;  $p=0,001$ ). Die Zeiten für die Präparation unterscheiden sich hier in den beiden Gruppen nicht (6,4 min in der FloSeal®-Gruppe vs. 6,7 min in der Standardgruppe;  $p=0,343$ ).

Variable	FloSeal®	Standard	p- Wert
<i>Anzahl Fälle</i>	58	62	
<i>Präparationszeit</i>			
Mittelwert (min)	6,4	6,7	0,343
Standardabweichung	2,2	2,1	
Median	6,2	6,6	
Spannweite	9,7	8,1	
<i>Blutstillungszeit</i>			
Mittelwert (min)	9,4	8,3	0,001
Standardabweichung	2,1	3,7	
Median	9,1	7,5	
Spannweite	12,0	18,9	
<i>Tonsillektomiezeit</i>			
Mittelwert (min)	15,8	15,0	0,063
Standardabweichung	3,2	5,0	
Median	15,4	14,4	
Spannweite	12,6	24,3	

Tabelle 11: Operationszeiten für Operateure mit >100 Tonsillektomien Erfahrung vs. Studienarm

#### 4.2.3. Koagulation nach FloSeal® bzw. Tupfereinlage

Im Studienbogen wurden für beide Studienarme die Lokalisation und die Anzahl der koagulierten Stellen dokumentiert. Bei der Betrachtung der Anzahl der koagulierten Stellen pro Seite wird deutlich, dass in der FloSeal®- Gruppe sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite in 56 von 82 Fällen nach der Applikation der FloSeal®- Matrix keine weitere Koagulation notwendig war. In 13 bzw. 14 Fällen war pro Seite nur eine einmalige Koagulation erforderlich. Maximal musste in diesem Studienarm an bis zu 4 Stellen pro Seite koaguliert werden. Im Vergleich dazu wurden in der Standardgruppe am häufigsten 2 bis 4 koagulierte Stellen dokumentiert, wobei auf beiden Seiten je bis zu 8 Stellen koaguliert werden mussten. Der Unterschied ist hochsignifikant ( $p \leq 0,001$ ).

In der FloSeal®-Gruppe wurde auch häufiger nur einseitig rechts oder links bipolar koaguliert. In der Standardgruppe musste dagegen in 75 Fällen (vs. 16 Fälle in der FloSeal®-Gruppe) und damit hochsignifikant öfter beidseits koaguliert werden ( $p \leq 0,001$ ). Zusammenfassend musste in der Standardgruppe häufiger und an mehr Stellen als in der FloSeal®-Gruppe die bipolare Koagulation eingesetzt werden.

Variable	FloSeal® (Anzahl Fälle)	Standard (Anzahl Fälle)	p-Wert
rechts	10	2	$\leq 0,001$
links	10	1	
beidseits	16	75	

Tabelle 12: Lokalisation der Koagulation nach FloSeal® bzw. Tupfereinlage vs. Studienarm

#### 4.2.4. Weitere Maßnahmen zur Blutstillung

In der FloSeal®- Gruppe konnte in allen Fällen eine suffiziente Blutstillung mittels der Gelatine-Thrombin- Matrix und gegebenenfalls einer bipolaren Koagulation erreicht werden. In 9 Fällen der Standardgruppe war eine zusätzliche Blutstillungsmaßnahme notwendig. Hier kamen Gefäßumstechungen, Wasserstoffperoxid-Tupfer sowie die Vernähung der Gaumenbögen zur Anwendung.

	FloSeal® (Anzahl Fälle)	Standard (Anzahl Fälle)	p-Wert
ja	0	9 (11,1%)	0,002
nein	80	72 (88,9%)	

Tabelle 13: Weitere Blutstillungsmaßnahmen vs. Studienarm

#### 4.2.5. Beurteilung von FloSeal®

Direkt im Anschluss an eine Tonsillektomie des FloSeal®- Studienarmes wurde die Behandlung mit FloSeal® vom Operateur beurteilt und dokumentiert. Die Handhabung von FloSeal® wurde in 98,8 % der Fälle mit "sehr gut" oder "gut" bewertet. In einem Fall wurde sie als "mittelmäßig" bezeichnet, schlechtere

Bewertungen gab es nicht. Ebenso wurde auch die Wirksamkeit der FloSeal®- Matrix beurteilt. In 80,5% der Fälle wurde diese mit "sehr gut" bzw. "gut" und in 11% der Fälle mit "mittelmäßig" bewertet. Je ein Fall wurde als "schlecht" bzw. "sehr schlecht" beurteilt.

#### **4.3. Postoperative Parameter**

##### **4.3.1. Verlauf postoperativer Schmerzen**

Die mittels visueller Analogskala (VAS) angegebene Schmerzstärke im Halsbereich ließ insgesamt während des postoperativen Nachbeobachtungszeitraumes einen Abfall - mit Ausnahme des 2. postoperativen Tages in der FloSeal®-Gruppe - erkennen. Dabei liegen die Werte der FloSeal®-Gruppe in den ersten 3 postoperativen Tagen leicht über dem Niveau der Standardgruppe (nicht signifikant). Von Tag 4 bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes an Tag 20 liegt die subjektiv empfundene Schmerzintensität der FloSeal®-Patienten konstant unter den Werten der Standardgruppe.

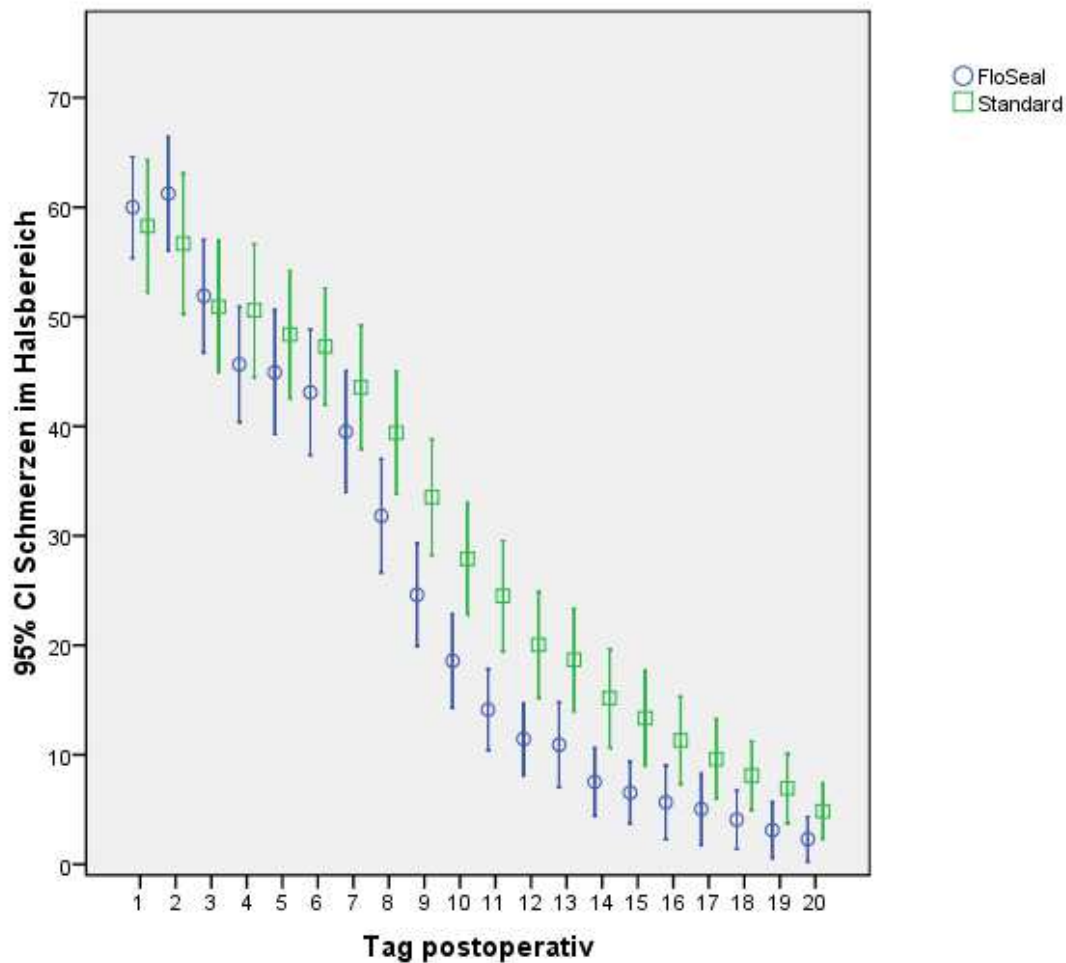


Abbildung 9: Verlauf der postoperativen Schmerzen im Halsbereich (VAS, Mittelwert  $\pm$  SD) vs. Studienarm 95% CI.

Bei der Betrachtung der kumulativen Schmerzintensitäten (Summe der Werte der visuellen Analogskala) an allen 20 Tagen des postoperativen Beobachtungszeitraumes finden sich höhere Werte in der Standardgruppe im Vergleich zur FloSeal®-Gruppe, der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant ( $p=0,091$ ).

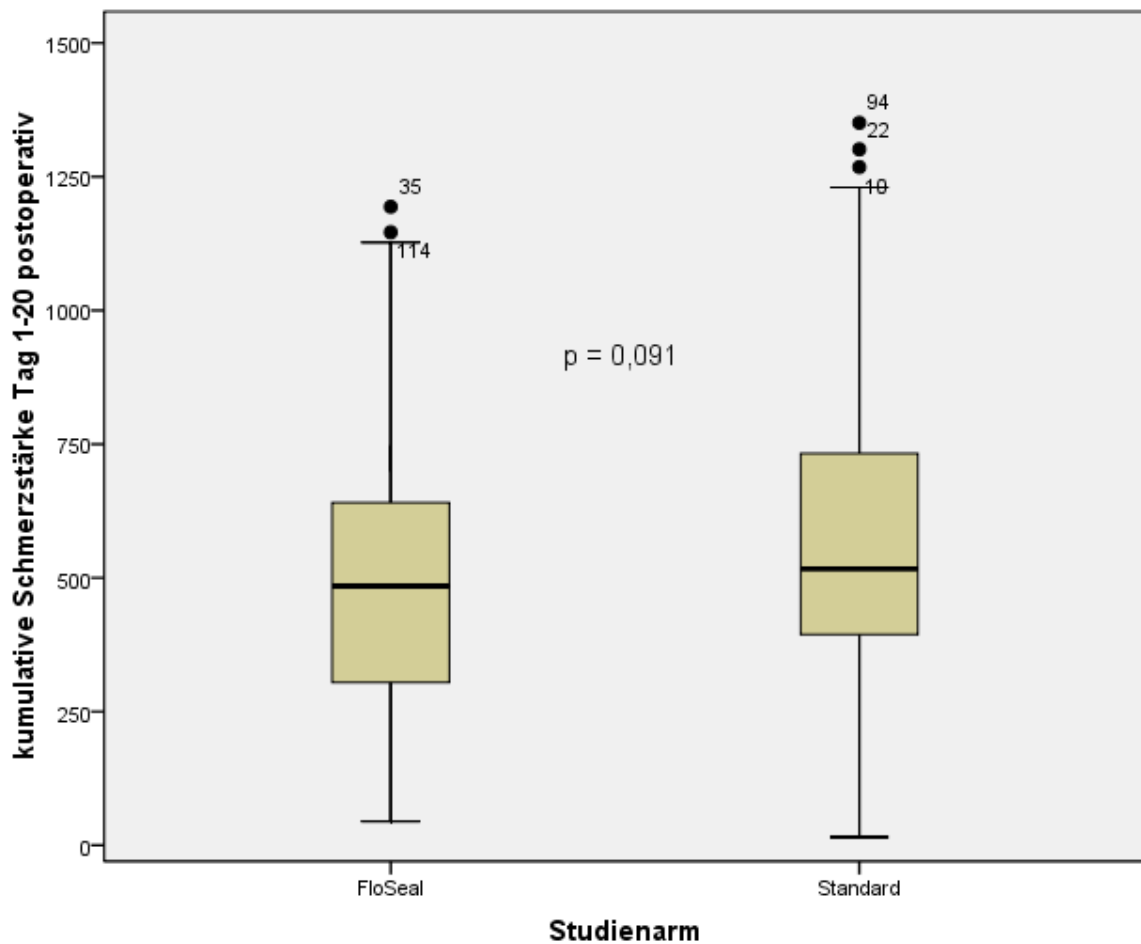


Abbildung 10: Kumulative postoperative Schmerzintensität (VAS) von Tag 1 - 20 vs. Studienarm

Im Folgenden wurde zusätzlich eine Berechnung ohne die ersten 3 postoperativen Tage durchgeführt. Die kumulativen Schmerzintensitäten der Tage 4 bis 20 nach dem Eingriff unterscheiden sich in beiden Studiengruppen signifikant zugunsten der FloSeal®-Gruppe ( $p=0,035$ ). Auffallend sind auch hier mehrere Ausreißer nach oben in der Standardgruppe, welche Einzelfälle mit besonders starken Schmerzen darstellen.

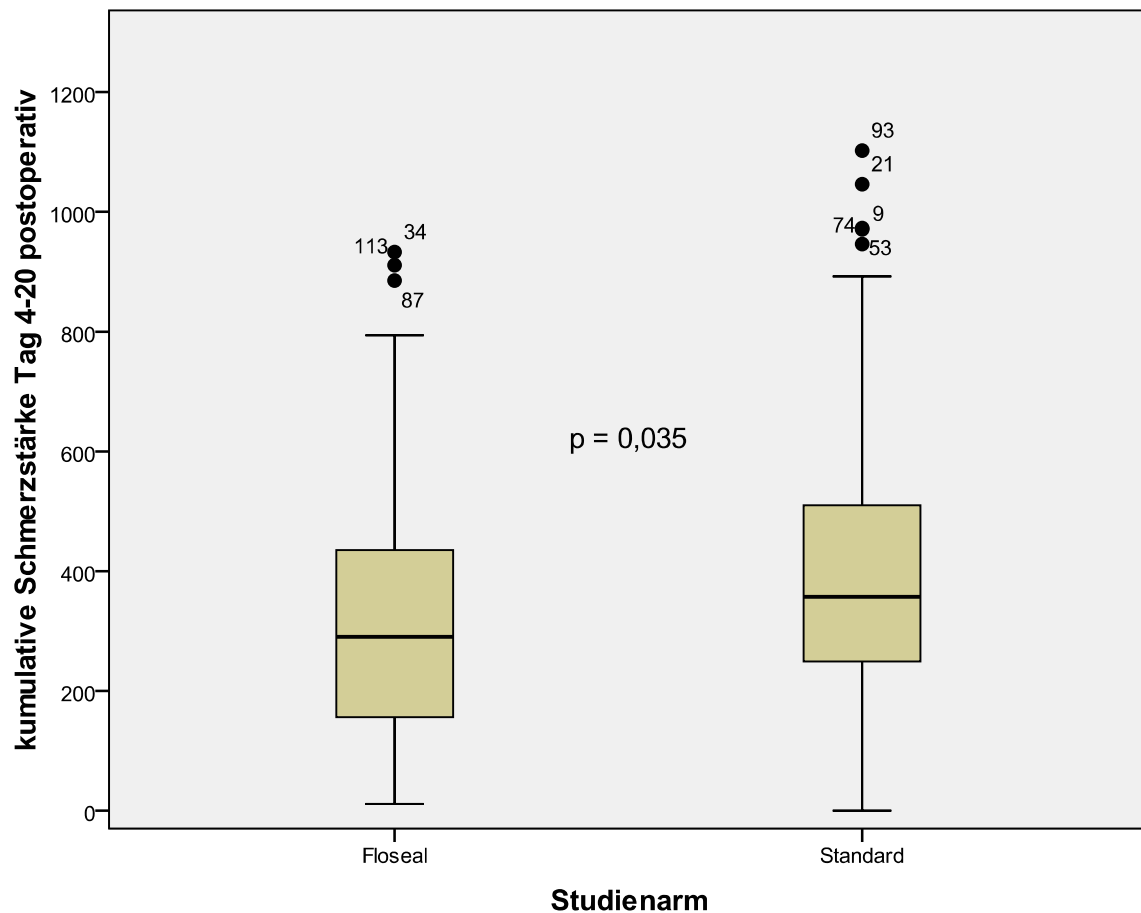


Abbildung 11: Kumulative postoperative Schmerzintensität (VAS) von Tag 4 - 20 vs. Studienarm

Deutliche Unterschiede finden sich auch bei der Betrachtung der Dauer der postoperativen Schmerzen nach der Tonsillektomie. In der FloSeal®- Gruppe vergingen im Mittel 13,7 Tage bis zur subjektiven Schmerzf়reiheit im Halsbereich. Die Patienten der Standardgruppe gaben dagegen im Mittel über 16,5 Tage Schmerzen nach dem Eingriff an ( $p \leq 0,001$ ).

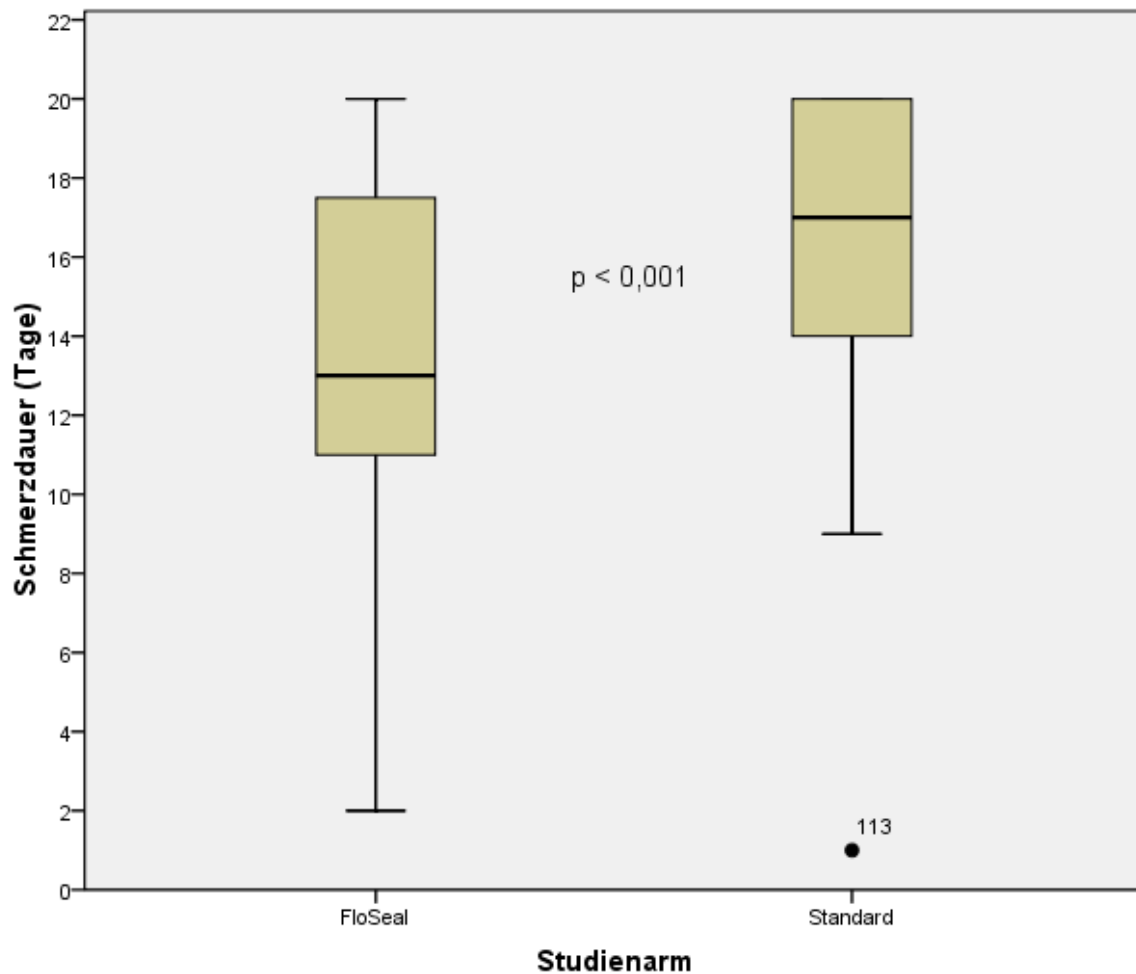


Abbildung 12: Dauer der postoperativen Schmerzen in Tagen vs. Studienarm

#### 4.3.2. Postoperativer Schmerzmittelverbrauch

Analog zum Schmerzverlauf lässt sich auch bei der Menge an eingenommenen Schmerzmitteln in beiden Studiengruppen ein Abfall im Verlauf des postoperativen Nachbeobachtungszeitraumes erkennen. In der FloSeal®- Gruppe wurden dabei weniger Einzeldosen an Schmerzmitteln im Verlauf eingesetzt als in der Standardgruppe. Eine Ausnahme bildet dabei der 5. postoperative Tag.



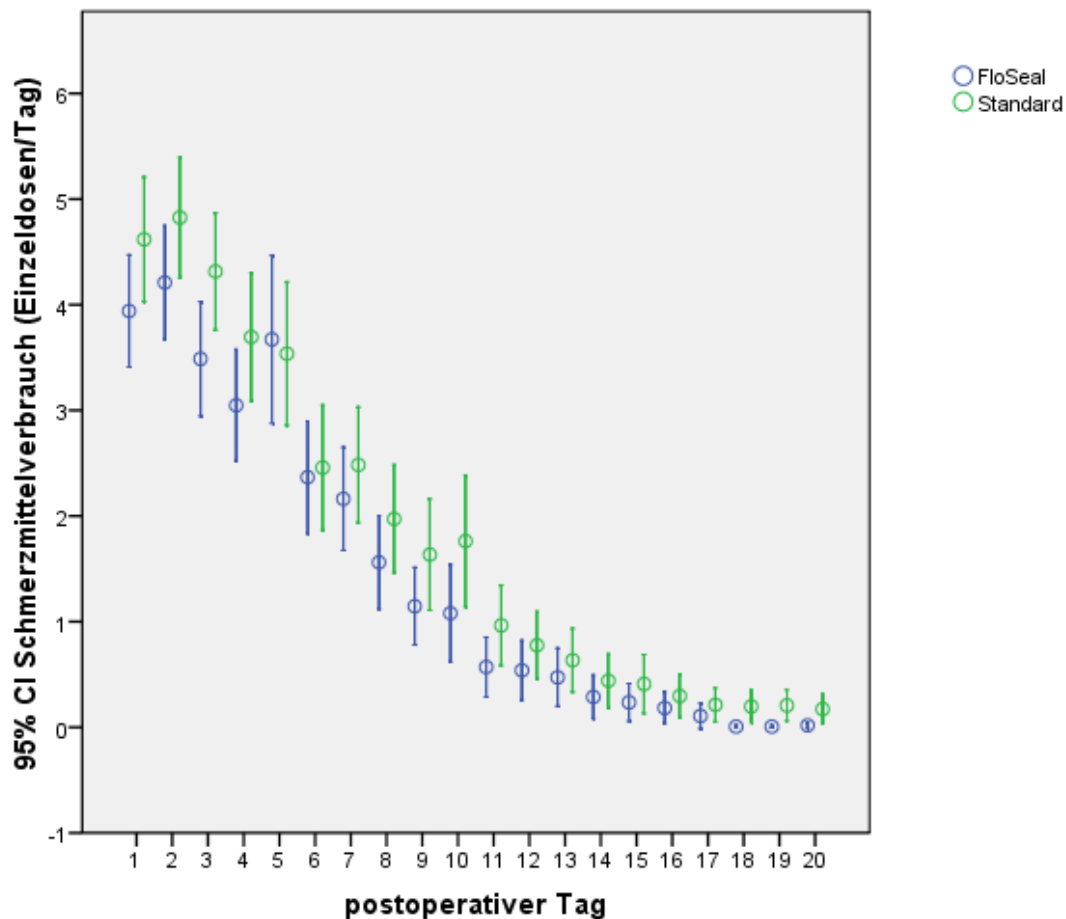


Abbildung 13: Postoperativer Schmerzmittelverbrauch als Einzeldosen pro Patient und Tag vs. Studienarm

Der kumulative Schmerzmittelverbrauch (Summe des Schmerzmittelverbrauchs bis Tag 20) war in der FloSeal®-Gruppe ebenfalls signifikant geringer.

Studienarm	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
FloSeal®	31,8	20,5	0,032
Standard	38,6	24,7	

Tabelle 14: Kumulativer Schmerzmittelverbrauch vs. Studienarm

#### 4.3.3. Verlauf der Wundheilung

Als Parameter für die Wundheilung wurde die Dicke der postoperativen Wundbeläge herangezogen. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Beurteilung möglichst immer durch den gleichen Arzt erfolgt.

Bereits am ersten postoperativen Tag fanden sich in der FloSeal®- Gruppe deutlich dünnere Wundbeläge als in der Standardgruppe ( $p \leq 0,001$ ). Am Tag 5 nach dem Eingriff konnte man bei 65,8% der FloSeal®- Patienten dünne Beläge feststellen, was im Vergleich dazu nur bei 26,5 % der Patienten der Standardgruppe zu beobachten war. Zu diesem Untersuchungszeitpunkt fanden sich dicke Beläge in 29,4% der Patienten der Standardgruppe und in lediglich 4,1% der FloSeal®- Patienten ( $p \leq 0,001$ ). Zur Nachuntersuchung am 10. postoperativen Tag waren in der FloSeal®- Gruppe in 12,5% der Patienten keine Beläge mehr sichtbar, was in der Standardgruppe in nur einem Fall (1,5%) beobachtet werden konnte ( $p=0,037$ ). Die übrigen Patienten beider Gruppen hatten zu diesem Zeitpunkt noch überwiegend dünne Wundbeläge (75% der Patienten der FloSeal®-Gruppe vs. 72,4% der Patienten der Standardgruppe). Bei der Abschlussuntersuchung am 20. postoperativen Tag wurden bereits bei zwei Drittel der Patienten der FloSeal®- Gruppe keine Beläge mehr dokumentiert, die restlichen 38,3% wiesen dünne Wundbeläge auf. In der Standardgruppe fanden sich nur bei einem Viertel der Patienten keine Beläge in den Tonsillenbetten mehr. Bei den übrigen 73,2% waren noch Beläge nachweisbar.

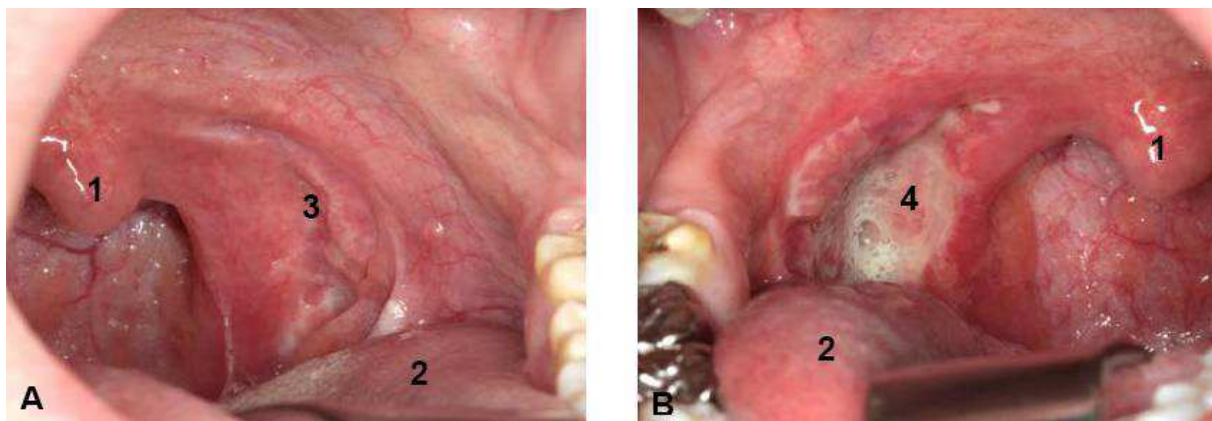


Abbildung 14: Tonsillenbetten am 10. Tag nach Tonsillektomie

(A) Linkes Tonsillenbett nach Tonsillektomie im FloSeal®-Arm mit geringen Wundbelägen, (B) Rechtes Tonsillenbett nach Tonsillektomie im Standardarm mit normalen Wundbelägen

(1=Uvula, 2=Zunge, 3=linkes Tonsillenbett nach Tonsillektomie, 4=rechtes Tonsillenbett nach Tonsillektomie)

Variable	FloSeal® (%)	Standard (%)	p- Wert
<i>Tag 1</i>			
Keine Beläge	1,2	0	≤ 0,001
Dünne Beläge	60,5	25,9	
Normale Beläge	32,1	50,6	
Dicke Beläge	6,2	23,5	
<i>Tag 5</i>			
Keine Beläge	0	1,5	≤ 0,001
Dünne Beläge	65,8	26,5	
Normale Beläge	30,1	42,6	
Dicke Beläge	4,1	29,4	
<i>Tag 10</i>			
Keine Beläge	12,5	1,5	0,037
Dünne Beläge	75,0	72,4	
Normale Beläge	12,5	23,9	
Dicke Beläge	0	2,2	
<i>Tag 20</i>			
Keine Beläge	61,7	26,8	0,003
Dünne Beläge	38,3	70,8	
Normale Beläge	0	2,4	
Dicke Beläge	0	0	

Tabelle 15: Wundheilung an Tag 1, 5, 10 und 20 nach Tonsillektomie vs. Studienarm

#### 4.3.4. Nachblutungen und unerwünschte Ereignisse

In Anlehnung an Sarny et al. (2012b) wurden auch hier Nachblutungen als jegliches Blutungsereignis nach Extubation definiert. Nach der Klassifikation von H. Stammberger ergab sich für die Nachblutungsereignisse die in Tabelle 16 dargestellte Verteilung. Die Nachblutungsgrade A1 - B2 stellen hierbei alle nicht chirurgisch im Operationssaal zu versorgenden Nachblutungen dar. Dazu zählen anamnestisch stattgehabte Blutungen mit Blutspuren im Speichel bis hin zu Blutungen, die eine Blutstillung in Lokalanästhesie erforderlich machten. Unter Grad C versteht man die Nachblutungen, die chirurgisch in Intubationsnarkose versorgt

werden mussten. Die Patienten blieben dabei kreislaufstabil und die entsprechenden Laborparameter waren normwertig. Dramatische Blutungsereignisse mit schwerwiegenden Komplikationen (Grad D) oder blutungsbedingte Todesfälle (Grad E) traten nicht auf.

Bei der vergleichenden Betrachtung der Nachblutungsereignisse in beiden Gruppen finden sich tendenziell weniger Blutungen bei den Patienten der FloSeal®-Gruppe. Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant ( $p=0,76$ ).

Nachblutungsereignis (nach Stammberger)	FloSeal® (%)	Standard (%)	p- Wert
Grad A1 - B2	18,5	22,0	0,76
Grad C	4,9	6,0	
Grad D	0	0	
Grad E	0	0	

Tabelle 16: Nachblutungsereignisse (nach Stammberger) in beiden Studienarmen

Es wurden in beiden Studienarmen in keinem Fall lokale oder systemische Effekte wie allergische Reaktionen oder Kreislaufbeeinträchtigungen bzw. sonstige Besonderheiten dokumentiert.

#### 4.3.5. Postoperative Laborwerte

Auch postoperativ bestehen keine Unterschiede hinsichtlich der bestimmten Blutbild- und Gerinnungsparameter zwischen den beiden Studienarmen. Alle ermittelten Werte sind außerdem im Normbereich.

Variable	FloSeal® (+/- SD)	Standard (+/- SD)	p- Wert
Hämoglobin (mmol/l)	8,3 (+/- 0,8)	8,2 (+/- 0,9)	0,539
Hämatokrit (%)	39,0 (+/- 3,2)	38,6 (+/- 3,1)	0,479
Thrombozyten ( $10^9/l$ )	266,1 (+/- 64,0)	258,5 (+/- 67,7)	0,884
Leukozyten ( $10^9/l$ )	7,8 (+/- 2,5)	8,1 (+/- 2,3)	0,302
Quick (%)	109,5 (+/- 9,0)	111,5 (+/- 10,8)	0,215
PTT (s)	29,4 (+/- 4,1)	29,1 (+/- 2,9)	0,936

Tabelle 17: Laborparameter am 4. postoperativen Tag

## 5. Diskussion

Die Tonsillektomie stellt einen häufigen Routineeingriff in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde dar, der aber aufgrund der möglichen schwerwiegenden Komplikationen nach wie vor ein hohes Diskussionspotenzial bietet. Die Nachblutung ist dabei die häufigste und potentiell gefährlichste Komplikation der Tonsillektomie. In den letzten Jahren steht die Operationstechnik als entscheidende Einflussgröße einer postoperativen Blutung vermehrt im Fokus internationaler Studien. Hervorzuheben ist dabei die "Österreichische Tonsillenstudie 2010", die nach einer Serie von Todesfällen infolge von Nachblutungen nach Tonsillektomie in einer großen prospektiven, multizentrischen Studie die Zusammenhänge von postoperativer Nachblutung nach Tonsillektomie und der Operationstechnik untersucht hat (Sarny et. al. 2013). Eine große klinische Relevanz hat auch die hohe postoperative Morbidität nach Tonsillektomie. Die Schmerzen nach der Operation beeinflussen die Rückkehr zu normaler Ernährung und Aktivität, schmerzbedingtes Schonverhalten verzögert die Wundheilung und kann zu Komplikationen wie z.B. Wundinfektionen im Tonsillenbett führen (Toma et al. 1995, Metternich et al. 1998, Poller et al. 2011). Durch übermäßige Schmerzmitteleinnahme kann es außerdem zu weiteren Komplikationen wie Magen- und Darmulzera oder allergischen Reaktionen kommen. Ziel ist es also, die Operationsdauer zu verkürzen sowie die Nachblutungsrate und die postoperative Morbidität dieses häufig durchgeführten Eingriffes so gering wie möglich zu halten. Beide Aspekte würden auch große Einsparmöglichkeiten für die Klinik und das Gesundheitswesen bieten.

In dieser zweiarmigen kontrollierten Studie an 176 erwachsenen Patienten wurde der Einsatz von FloSeal® bei der Blutstillung im Rahmen der Tonsillektomie auf dessen Einfluss hinsichtlich intraoperativer Zeitersparnis, Nachblutungsrate und postoperativem Schmerz- und Heilungsverlauf im Vergleich zur konventionellen elektrischen Blutstillungstechnik mittels Bipolator untersucht.

Neben dieser Studie gibt es noch weitere Arbeiten, die sich mit dem Einfluss von FloSeal® auf den Operationsablauf und die postoperative Phase beschäftigen:

*Jo et al. (2007)* haben eine prospektive randomisierte Studie mit 68 Patienten zwischen 2 und 16 Jahren durchgeführt, die mittels kalter Dissektionstechnik adenotonsillektomiert wurden. Dabei wurde entweder FloSeal® oder Elektrokaustik zur Blutstillung angewandt. Betrachtet wurden dabei die Operationszeit, der

intraoperative Blutverlust, postoperative Schmerzen und Schmerzmittelverbrauch sowie die Rückkehr zu normaler Ernährung.

*Blackmore et al (2008)* haben in ihrer prospektiven randomisierten Studie 30 Patienten über 16 Jahre, die in kalter Dissektionstechnik tonsillektomiert wurden, hinsichtlich der postoperativen Schmerzen untersucht. Die Blutstillung erfolgte entweder mittels FloSeal® oder Ligaturen.

*Dyer et al. (2013)* untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie 800 Fälle von Adenotonsillektomien in monopolarer Dissektionstechnik, bei denen zum Teil FloSeal® zur Blutstillung angewendet wurde. Dabei wurden mögliche postoperative Komplikationen in beiden Studienarmen verglichen.

Im Rahmen unserer Studie erfolgte eine präoperative Bestimmung der Blutbild- und Gerinnungsparameter sowie der Blutdruckwerte der Patienten. Hierbei finden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Alle ermittelten Werte liegen außerdem im Normbereich. Somit stellen die in die Studie eingeschlossenen Patienten kein besonderes Patientengut dar und die Ergebnisse lassen sich auf die Normalbevölkerung übertragen. Deitmer (2001) diskutiert in seiner Arbeit, ob eine Gerinnungsdiagnostik vor einer Tonsillektomie erfolgen sollte, um einen Voraussagewert für mögliche Blutungsereignisse zu haben. Er kommt dabei zu der Schlussfolgerung, dass nur ein geringer Anteil von Nachblutungen durch systemische Gerinnungsstörungen verursacht wird. Trotzdem sollten Quick, aPTT und Trombozytenzahl bestimmt werden und eine gezielte Anamnese auf Blutungsrisiken erfolgen. Scheckenbach et al. (2008) und Papaspyrou et al. (2012) weisen allerdings darauf hin, dass sich Gerinnungsstörungen nur selten durch die oben genannten Gerinnungsparameter detektieren lassen. Eine ausführliche Gerinnungsdiagnostik wird dann auch nur bei konkreten Hinweisen in der Eigen- und Familienanamnese oder einer bekannten Gerinnungsstörung empfohlen.

In der Literatur reichen die Angaben zur Operationsdauer einer Tonsillektomie in kalter Dissektionstechnik mit bipolarer Koagulation zur Blutstillung von 10 - 30 Minuten (Haegner et al. 2002, Klask et al. 2003, Mitic et al. 2007, Jo et al. 2007, Rakesh et al. 2012, Hong et al. 2013). Allerdings gibt es auch unterschiedliche Definitionen des Start- und Endpunktes der Operation. Wir definierten die Operationsdauer als die Zeit zwischen dem Einsetzen und dem Entfernen des Mundsperrers. In anderen Studien wird diese als Zeit zwischen dem ersten Schnitt

und dem Ende der Blutstillungsphase beschrieben oder teilweise gar nicht näher definiert. In unserer Studie findet sich bei der Betrachtung der Operationszeiten aller Operateure eine mittlere Tonsillektomiezeit von 18,2 min in der FloSeal®-Gruppe und 19,0 min in der Standardgruppe. Der Zeitunterschied ist statistisch nicht signifikant. Beide Tonsillektomiezeiten liegen in der in der Literatur angegebenen Zeitspanne. Die Präparationszeiten in beiden Gruppen bieten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei der Auswertung der Blutstillungszeiten für beide Gruppen liegen die Mittelwerte in der Standardgruppe und der FloSeal®-Gruppe sehr eng beieinander. Dass die Standardgruppe aber hier der FloSeal®-Gruppe statistisch signifikant überlegen ist, wird bei der Betrachtung der Mediane deutlich (8,4 min vs. 9,2 min). In der FloSeal®-Gruppe findet man geringere Standardabweichungen und Spannweiten bezüglich der Blutstillungs- und Tonsillektomiezeit als in der Standardgruppe, zeitliche Ausreißer sind also seltener. Die Dauer einer Tonsillektomie scheint somit durch die Anwendung von FloSeal® vorhersehbarer und planbarer zu sein. Dies könnte durch optimierte Auslastung des Operationssaales eine Möglichkeit zur Kostenersparnis sein. Um den Einfluss von FloSeal® auf die Operationszeiten noch genauer zu beleuchten, wurden diese für erfahrene und unerfahrene Operateure einzeln untersucht. Die Erfahrung des Operateurs, gemessen an der Anzahl durchgeführter Tonsillektomien, war bereits Randomisationskriterium. Somit ergeben sich diesbezüglich keine Gruppenunterschiede.

Betrachtet man nur die Operationszeiten der unerfahrenen Operateure (< 100 Tonsillektomien), so können diese durch die Anwendung der FloSeal®-Matrix bei der Blutstillung profitieren. Die Blutstillung in der FloSeal®-Gruppe gelang um knapp 4 min schneller als in der Standardgruppe. Eine Zeitersparnis durch die Anwendung von FloSeal® ist also möglich, auch wenn der Unterschied statistisch nicht signifikant ist. Auch die deutlichen Unterschiede in der Spannweite lassen auf eine bessere Planbarkeit der Operationsdauer in der FloSeal®-Gruppe schließen. Bei der Betrachtung der Präparationszeiten für diese relativ unerfahrenen Operateure fällt allerdings auch auf, dass in der FloSeal®-Gruppe im Mittel um 4,3 min und damit signifikant schneller präpariert wurde als in der Standardgruppe. Eine Erklärung dafür findet sich nicht, zumal sich die Präparationsschritte in beiden Studienarmen nicht unterscheiden.

Erfahrene Operateure (> 100 Tonsillektomien) brauchten im Mittel 0,8 min länger für eine Tonsillektomie, wenn FloSeal® bei der Blutstillung verwendet wurde. Der

Unterschied in den Präparationszeiten ist statistisch nicht signifikant, allerdings ist bei der Betrachtung der Blutstillungszeiten die Standardgruppe der FloSeal®-Gruppe überlegen. Es kann daraus geschlussfolgert werden, dass erfahrene Tonsillenchirurgen durch die Anwendung von FloSeal® zur Blutstillung keine Verkürzung der Operationsdauer erzielen können. Eher scheint es so, dass sie durch ihre Erfahrung mit der an gezielten Stellen eingesetzten bipolaren Pinzette rascher eine Blutrockenheit erzielen können als mit der Anwendung von FloSeal®.

Jo et al. (2007) konnten in ihrer Arbeit eine Verkürzung der Operationszeit bei Adenotonsillektomien durch die Anwendung von FloSeal® ermitteln (15,2 min vs. 31,2 min.). Diese Zeitersparnis geht auf eine schnellere Blutstillungsphase zurück. Differenziertere Angaben bezüglich der Erfahrung der Operateure wurden aber hier nicht gemacht. Im Studienablauf unserer Arbeit war es vorgesehen, dass FloSeal® nach der beidseitigen Präparation erst auf der einen Seite und nach der 2-minütigen Einwirkzeit bei Blutrockenheit dann auf der anderen Seite angewendet wird. Hier könnte theoretisch eine Zeitersparnis durch die gleichzeitige Applikation auf beiden Seiten erreicht werden. Dies würde bedeuten, dass sich die Blutstillungszeit um maximal 2 min verkürzen würde und dadurch eine schnellere Operation mit FloSeal® möglich wäre.

Direkt im Anschluss an die Operation wurde im FloSeal®-Studienarm die Behandlung mit FloSeal® durch den Operateur beurteilt. Die Handhabung und die Wirksamkeit der FloSeal®-Matrix wurden dabei überwiegend (98,8% bzw. 80,5%) mit "sehr gut" oder "gut" bewertet. Jo et al. (2007) haben in ihrer Arbeit ähnliche Bewertungen seitens der Operateure vorgenommen. Dabei wurde die Effektivität der Blutstillung nach der 2-minütigen Anpresszeit der FloSeal®-Matrix auf einer 4-Punkte-Skala beurteilt. Die Handhabung wurde auf einer 6-Punkte-Skala angegeben. Dabei erzielte FloSeal® sowohl in der Effektivität als auch in der Handhabung signifikant bessere Ergebnisse als die Fälle, bei denen ausschließlich die Elektrokaustik zur Anwendung kam.

Nach Tupfereinlage in der Standardgruppe wurden verbliebene Blutungsquellen bipolar koaguliert. In der FloSeal®-Gruppe war eine Koagulation nach der Applikation der Matrix hochsignifikant seltener notwendig. Dies bedeutet jedoch auch, dass trotz der FloSeal®-Anwendung nicht vollständig auf die Elektropinzette verzichtet werden konnte. Die Anwendung von Ligaturen war ebenfalls erlaubt, kam aber nicht zum Einsatz. Neben dem FloSeal®-Set muss also auch noch andere Technik und anderes Material vorgehalten werden, um in jedem Fall eine suffiziente Blutstillung zu erzielen,



was auch zusätzliche Kosten bedeutet. Es musste aber nach der FloSeal®-Anwendung häufiger nur einseitig bipolar koaguliert werden und auch die Anzahl der koagulierten Stellen war signifikant geringer als in der Standardgruppe. Möglicherweise spielt auch eine Steigerung der Erfolgsrate bei der Anwendung von FloSeal® über den Verlauf der Zeit im Sinne einer Lernkurve eine Rolle. Zu diskutieren wäre, ob es demnach eher die ersten FloSeal®-Tonsillektomien waren, bei denen noch zusätzlich koaguliert wurde. Dieser Effekt konnte jedoch in unserer Studie nicht untersucht werden, da die Erfahrung des Operateurs mit der FloSeal®-Matrix nicht erfasst wurde. In der FloSeal®-Gruppe konnte in allen Fällen eine suffiziente Blutstillung mittels der Gelatine-Thrombin-Matrix und gegebenenfalls einer bipolaren Koagulation erreicht werden. Weitere Blutstillungsmaßnahmen kamen nicht zur Anwendung. In der Standardgruppe hingegen mussten in 9 Fällen weitere Maßnahmen zum Erreichen der Bluttrockenheit eingesetzt werden. Schlussfolgernd spricht dies ebenfalls für die Effektivität von FloSeal® bei der Blutstillung.

Die Schmerzen nach einer Tonsillektomie und die hierdurch bedingte Belastung für den Patienten werden oft unterschätzt. Die akuten postoperativen Schmerzen sind die Folge des lokalen Gewebeschadens durch den chirurgischen Eingriff und der nachfolgenden lokalen Entzündungsreaktion (Poller et al. 2011). Aufgrund der ausgeprägten Innervationsdichte in der Tonsillenregion ist die postoperative Phase, insbesondere bei Erwachsenen, durch eine starke Schmerzentwicklung gekennzeichnet (Metternich et al. 1998). Der geringere thermische Gewebeschaden durch weniger Koagulationsstellen in der FloSeal®-Gruppe stellt einen entscheidenden Vorteil für die Patienten dar. Die bipolare Pinzette arbeitet mit lokaler Hitzeentwicklung zwischen den beiden Branchen. Bei Temperaturen von 400-600 °C wird das Gewebe zerstört und somit eine Blutstillung erreicht (Parsons et al. 2006). Diese Gewebeschädigung verlängert allerdings auch den Abheilungsprozess in den Tonsillenlogen und wirkt sich ungünstig auf die postoperative Morbidität aus. Thomaser und Schopp (2004) haben den Einfluss des intraoperativ angewandten bipolaren Koagulationsstromes auf den postoperativen Verlauf untersucht. Die Größe des verwendeten Koagulationsstromes korrelierte bei Erwachsenen signifikant mit dem subjektiven Schmerzenempfinden im späteren postoperativen Verlauf. Eine sorgfältige und schonende Operationstechnik sowie ein sparsamer Einsatz der Diathermie begrenzen somit die postoperativen Schmerzen. Ein wesentlicher Einfluss auf den postoperativen Analgetikaverbrauch und die Nachblutungsrate war

hingegen in deren Studie nicht zu verzeichnen. Toma et al. (1995) stellten in ihrer Studie an 59 erwachsenen Patienten fest, dass die Schmerzstärke nach einer Tonsillektomie in den ersten 4 postoperativen Tagen relativ unverändert bleibt, auch unabhängig von der Blutstillungsmethode. Dabei können die Schmerzen im Verlauf sogar kurzzeitig an Intensität zunehmen (Toma et al. 1995, Baumann 2005). Es ist also davon auszugehen, dass die postoperativen Schmerzen auch zum großen Teil durch die Präparation der Tonsillen selbst bedingt sind. Warnock und Lander (1998) beschreiben ein zweites Schmerzplateau an den Tagen 4-6 nach einer Tonsillektomie. Dies wird erklärt mit der Rückkehr zu normaler Ernährung und dem damit verbundenen häufigeren Schlucken. In unserer Studie lässt die Schmerzstärke im Halsbereich postoperativ insgesamt einen Abfall in beiden Studiengruppen erkennen. Eine Ausnahme bildet dabei allerdings der 2. postoperative Tag, an dem sogar noch einen Anstieg der Schmerzintensität in der FloSeal®-Gruppe zu verzeichnen ist. Dabei liegen die Werte der FloSeal®-Gruppe in den ersten 3 postoperativen Tagen über dem Niveau der Standardgruppe, der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant.. Dies deckt sich mit den oben dargestellten Ergebnissen von Toma et al. (1995) und Baumann (2005). Von Tag 4 bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes an Tag 20 hatten die FloSeal®-Patienten signifikant weniger Schmerzen als die der Standardgruppe. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der Publikation von Jo et al. (2007). Zwischen Tag 2 und 11 des postoperativen Zeitraums sind signifikant geringere Schmerzstärken bei den FloSeal®-Patienten im Vergleich zu den mittels Elektrokaustik behandelten Patienten im Rahmen einer Adenotonsillektomie zu beobachten gewesen. Am 1. postoperativen Tag fand sich kein Unterschied hinsichtlich der Schmerzstärken. Bei 4 Patienten der Kontrollgruppe wurde nach 15 min erfolgloser Elektrokaustikanwendung schließlich eine suffiziente Blutstillung mittels FloSeal® erreicht, was für die Wirksamkeit des Präparates spricht. Ein solcher Fall, bei dem ein Patient der Standardgruppe schließlich zur Blutstillung noch FloSeal® erhielt und damit ein Behandlungsgruppenwechsel stattfand, trat in unserer Studie nicht auf. In der Arbeit von Blackmore et al. (2008) liegen die Schmerzwerte der FloSeal®-Gruppe in den ersten 2 Tagen nach einer Tonsillektomie ebenfalls über dem Niveau der Kontrollgruppe, in der die Blutstillung ausschließlich mittels Ligaturen erfolgte. Ab dem 3. postoperativen Tag sind in der FloSeal®-Gruppe konstant weniger Schmerzen zu verzeichnen gewesen, der Unterschied war allerdings zu keiner Zeit signifikant. Dyer et al. (2013) konnten bei der Betrachtung aller Fälle keinen signifikanten Abfall

der Schmerzstärke durch die Anwendung von FloSeal® im Vergleich zur alleinigen Elektrokaustik bei einer Adenotonsillektomie bei Kindern erkennen. Auffallend war, dass bei Kindern über 3 Jahre signifikant mehr Schmerzen nach der FloSeal®-Anwendung auftraten als in der Kontrollgruppe. Allerdings wurden die Adenotonsillektomien in monopolarer Dissektionstechnik durchgeführt, sodass auch in der FloSeal®-Gruppe stets kauterisiert wurde. Stoeckli et al. (1999) fanden keine Unterschiede in der Schmerzintensität zwischen bipolarer Koagulation und der Anwendung eines Fibrinklebers im Rahmen einer Tonsillektomie bei Erwachsenen. Allerdings wurde hier ebenfalls auf beiden Seiten koaguliert und in einer Tonsillenloge zusätzlich der Fibrinkleber aufgetragen. Aufgrund des unterschiedlichen Studienaufbaus im Vergleich zu unserer Studie sind diese Ergebnisse also nicht mit unseren vergleichbar. Bei Gross et al (2001) konnte mit der Anwendung eines Fibrinklebers bei der Tonsillektomie zumindest am Abend des Operationstages und des ersten postoperativen Tages eine Reduktion der Schmerzstärke im Vergleich zur Kontrollgruppe mit ausschließlicher Blutstillung durch Ligaturen erreicht werden. An den folgenden Tagen war kein Unterschied mehr zu verzeichnen. Da in der Vergleichsgruppe jedoch ebenfalls keine thermischen Blutstillungsmethoden angewendet wurden, lassen sich auch diese Ergebnisse nicht uneingeschränkt mit unseren Daten vergleichen.

Bei der Betrachtung der kumulativen Schmerzintensitäten an allen 20 postoperativen Tagen fanden sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Es ist anzunehmen, dass die Schmerzen in den ersten Tagen nach der Tonsillektomie durch die Präparation der Tonsillen bedingt sind und unabhängig von der Blutstillungsmethode auftreten. Die kumulativen Schmerzintensitäten der Tage 4 bis 20 nach dem Eingriff unterscheiden sich aber in beiden Studiengruppen signifikant zugunsten der FloSeal®-Gruppe. Die durchweg geringe Schmerzintensität ab Tag 4 lässt sich am ehesten auf eine verbesserte Wundheilung bei den Patienten der FloSeal®-Gruppe zurückführen. Diese liegt wahrscheinlich darin begründet, dass weniger thermische Gewebeschäden produziert wurden, die Wundbeläge geringer waren und sich schneller ablösten und somit eine frühere komplette Reepithelialisierung möglich war. Diese Ergebnisse decken sich auch mit den deutlichen Unterschieden in der Dauer der postoperativen Schmerzen nach der Tonsillektomie. Die von uns ermittelte signifikant verkürzte Schmerzdauer der FloSeal®-behandelten Patienten - definiert als Zeitdauer bis zum Erreichen der Schmerzfreiheit - lässt sich auf die geringere Traumatisierung der Tonsillenregion

durch den sparsamen Einsatz der Elektrokaustik zurückführen. Als pharmakologische Eigenschaft seiner Bestandteile hat die FloSeal®-Matrix selbst nach den Herstellerangaben keinen Einfluss auf das Schmerzempfinden des Patienten. Möglicherweise trägt auch eine Abdeckung freiliegender Nervenendigungen durch die FloSeal®-Matrix zur Schmerzlinderung bei. Der Schmerz nach einer Tonsillektomie wird individuell sehr unterschiedlich wahrgenommen. Jüngere Patienten beklagen signifikant mehr maximalen Schmerz als ältere Patienten (Poller et al. 2011). Stoeckli et al. (1999) berichten außerdem von höheren Schmerzwerten am Morgen im Vergleich zu späteren Tageszeiten. In unserer Arbeit wurde die Schmerzstärke am Morgen eines jeden postoperativen Tages erfasst. Die von Metternich et al. (1998) beschriebene starke Schmerzentwicklung wird nach Meinung der Autoren oft nur unzureichend medikamentös behandelt und führt dann durch vegetative Reaktionen des Körpers (Hypertonie, Tachykardie, endokrine Stressantwort) und schmerzbedingtem Schonverhalten zu Komplikationen wie z.B. Wundinfektionen im Tonsillenbett. Eine alleinige Schmerztherapie mit schwach wirksamen Analgetika wie z.B. Paracetamol sei daher abzulehnen, sondern abhängig von der subjektiven Schmerzerwartung des Patienten Diclofenac bzw. Tramadol und Naproxen zu verabreichen. Eine Erhöhung der Nebenwirkungsrate sei dabei nicht zu erwarten. Auch Poller et al. (2011) beschreiben eine oftmals inadäquate Schmerztherapie nach Tonsillektomie. Innerhalb eines QUIPS-Projektes ("Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie") wurden verschiedene Parameter auf deren Einfluss auf das Schmerzempfinden des Patienten untersucht, um die postoperative Schmerztherapie zu verbessern und zu standardisieren. Im Wesentlichen sind dabei folgende 3 Faktoren von Bedeutung gewesen: Eine spezifische präoperative Aufklärung über die zu erwartenden Schmerzen und die Möglichkeiten der Schmerzbehandlung wirkte sich signifikant auf das Schmerzempfinden aus. Gut aufgeklärte Patienten gaben weniger Schmerzen an und waren zufriedener. Auch eine perioperative Antibiose hatte positive Auswirkungen auf die postoperativen Schmerzen die damit verbundene Schmerzmitteleinnahme. Dies wird begründet durch die Wirkung des Antibiotikums auf die lokale Entzündungsreaktion, die aus der Besiedelung des Wundbettes mit Keimen der Mundflora resultiert. Bei Patienten, die bereits präoperativ Schmerzmittel, z.B. wegen einer Tonsillitis, erhalten haben, waren postoperativ mehr Schmerzen und ein höherer Schmerzmittelbedarf zu verzeichnen gewesen. Diese Patienten benötigen daher ein intensiveres Schmerzmanagement.

Eine weitere Arbeit von White et al. (2010) unterstreicht die Bedeutung dieser Problematik. Hier wird postuliert, dass das Alter des Patienten und dessen subjektive Erwartungen einen Einfluss auf die empfundene Schmerzstärke haben.

In unserer Studie war initial ausschließlich Paracetamol zur Schmerztherapie vorgesehen. Tatsächlich wurden sowohl im stationären Verlauf als auch danach häufig verschiedenste Analgetika mit unterschiedlichen Wirkstoffen eingenommen. Dies wird vor allem im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes damit begründet sein, dass unter dieser Standardtherapie keine Schmerzfremheit erreicht werden konnte. Nach der Entlassung wurden auch häufig bevorzugt die dem Patienten bekannten und im Haushalt verfügbaren Analgetika eingenommen. Demnach sind die entsprechenden Daten zu den Schmerzstärken nach der Entlassung auch nicht uneingeschränkt vergleichbar, da die Patienten unterschiedlich viele Schmerzmedikamente mit unterschiedlicher Wirksamkeit eingenommen haben. In der FloSeal®-Gruppe wurden im Verlauf des postoperativen Nachbeobachtungszeitraumes weniger Äquivalenzeinzeldosen an Schmerzmitteln eingesetzt als in der Standardgruppe. Dabei war eine Äquivalenzdosis als empfohlene Einzeldosis für mittelstarke Schmerzen bei Erwachsenen und wurde für jedes Schmerzmittel ermittelt. Unser Ergebnis deckt sich auch mit den Ergebnissen der Studie von Jo et al. (2007), bei der der Einsatz von FloSeal® im Vergleich zur Elektrokaustik im Rahmen von Adenotonsillektomien bei 68 Kindern untersucht wurde. Dabei war innerhalb der ersten 10 postoperativen Tage ein geringerer Schmerzmittelverbrauch in der FloSeal®-Gruppe sowie eine schnellere Rückkehr zu normaler Aktivität zu verzeichnen gewesen. Eine geringere Anzahl an verbrauchten Schmerzmitteln in der FloSeal®-Gruppe bedeutet geringere gesundheitsökonomische Kosten und weniger Nebenwirkungen wie Magen- und Darmulzera mit Blutungsgefahr oder allergische Reaktionen für den Patienten. Eine Ausnahme bildet in unserer Arbeit allerdings der 5. postoperative Tag, an dem die abfallende Kurve des Schmerzmittelverbrauchs in beiden Gruppen einen Knick nach oben aufweist. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Patienten regelhaft an diesem Tag entlassen wurden und die Schmerzmittel, die an diesem Tag bereits in der Klinik eingenommen und dort dokumentiert worden waren, noch zusätzlich vom Patienten im Tagebuch notiert wurden. Somit sind mehr Schmerzmitteleinzeldosen in die Berechnung eingegangen als eigentlich eingenommen wurden.

Als Parameter für die Wundheilung wurden die postoperativen Wundbeläge bei der Visite und den beiden poststationären Nachuntersuchungen beurteilt. Dies sollte möglichst immer durch den gleichen Arzt erfolgen, um Vergleiche anstellen zu können, was jedoch im Stationsalltag nicht immer gelang. Limitierend ist ebenfalls, dass es sich hier um eine subjektive Einschätzung der Stärke der Wundbeläge handelt, es findet kein direktes "Messen" statt. Des Weiteren gibt es auch für den Verlauf der Wundheilung interindividuelle Unterschiede (Baumann und Caversaccio 2003). An allen Tagen des postoperativen Nachbeobachtungszeitraums unserer Studie fanden sich bei den Patienten der FloSeal®-Gruppe signifikant dünnere Wundbeläge in den Tonsillenbetten, was auf eine schnellere Wundheilung hindeutet. Dies ist sicherlich hauptsächlich durch den geringeren Einsatz der Elektrokaustik zur Blutstillung zu erklären. Außerdem beschreiben Weber et al. (1996) direkte Effekte der FloSeal®-Matrix auf die Wundheilung nach einer Nasennebenhöhlenoperation durch Unterstützung der Epithelialisation und Verminderung der Entzündungsreaktionen. Vergleichbare Arbeiten, welche die Auswirkungen von FloSeal® auf die Wundheilung nach Tonsillektomie untersucht haben, fehlen bisher.

Die Nachblutungsrate nach Tonsillektomie liegt in unserer Studie bei 20,2% und erscheint zunächst sehr hoch. Dabei wurden aber alle, der Definition von Sarny et al. (2012b) folgend, auch anamnestisch aufgetretene Nachblutungen berücksichtigt, selbst wenn nur Blutspuren im Speichel von Seiten des Patienten beschrieben wurden. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen ergaben sich dabei nicht. Einen mit 16% vergleichbar hohen Anteil an Nachblutungen nach Tonsillektomie, ebenfalls unabhängig von der Schwere oder Versorgungspflicht des Blutungsereignisses, findet man in der Österreichischen Tonsillenstudie 2010 (Sarny et al. 2012b). Die Rate an operativ versorgungspflichtigen Nachblutungen (Grad C nach Stammberger) wurde dort mit 5,3% angegeben. In unserer Studie liegt dieser Anteil bei 5,5%, wobei FloSeal®-behandelte Patienten dabei geringfügig besser abschneiden als die der Standardgruppe (4,9% vs. 6,0%), allerdings ohne statistische Signifikanz. In der Literatur finden sich Belege für ein erhöhtes Nachblutungsrisiko durch die Anwendung von bipolaren Blutstillungsmethoden im Vergleich zur kalten Dissektionstechnik (Windfuhr et al. 2009, Sarny et al 2013). Windfuhr und Sesterhenn (2001) stellten fest, dass vor allem unerfahrene Operateure durch ungezielte Anwendung der bipolaren Koagulation leicht Nekrosen verursacht werden können, die eine Spätnachblutung beim Abstoßen der

Fibrinbeläge provoziert. In unserer Arbeit konnte in der FloSeal®-Gruppe keine signifikante Reduktion der Nachblutungsrate erzielt werden, obwohl eine Tendenz dazu ermittelt wurde. Möglicherweise war der Stichprobenumfang nicht ausreichend groß, um diese Unterschiede aufzuzeigen. Bei Blackmore et al (2008) lag die Nachblutungsrate nach Tonsillektomie für FloSeal®-behandelte Patienten bei 6,7%. Es handelte sich dabei um primäre Blutungsereignisse vom Grad A1-B2 nach Stammberger, schwerwiegendere Blutungen traten nicht auf. In der Kontrollgruppe, in der ausschließlich Ligaturen zur Blutstillung eingesetzt wurden, kam es zu keiner Nachblutung. Dyer et al. (2013) konnten ebenfalls keine statistisch signifikante Reduktion der Nachblutungsrate durch die Anwendung von FloSeal® im Vergleich zur alleinigen monopolaren Dissektionstechnik bei der Adenotonsillektomie aufzeigen. Jo et al. (2007) beobachteten in ihrer Studie an 68 Adenotonsillektomien weder in der FloSeal®-Gruppe noch in der Elektrokaustik-Gruppe postoperative Nachblutungen. Schwerwiegendere Blutungsereignisse (Grad D und Grad E nach Stammberger) werden in der Literatur bei der Anwendung verschiedener Blutstillungsmaßnahmen beschrieben (Windfuhr 2002, Windfuhr et al. 2008, Deitmer und Neuwirth 2010, Ledderose 2010). Derartige Nachblutungen wurden im Patientenkollektiv unserer Untersuchung nicht beobachtet. Myssiorek und Alvi (1996) haben untersucht, ob unter anderem die Erfahrung des Operateurs einen möglichen Risikofaktor für eine postoperative Nachblutung nach Tonsillektomie darstellt. Es wurde kein statistisch signifikanter Nachweis dafür gefunden. Winfuhr und Sesterhenn (2001) kommen dagegen in einer Analyse von 229 Fällen zu dem Schluss, dass insbesondere durch unerfahrene Operateure mit ungezielter Koagulation leichter Nekrosen verursacht werden können, die eine Spätnachblutung nach Abstoßung der Fibrinbeläge provoziert. Um diesen Faktor dennoch zu umgehen, wurden bei einigen Studien mit einer kleineren Fallzahl alle Tonsillektomien von einem Operateur durchgeführt (Blackmore et al. 2008, Hong et al. 2013). Deitmer (2001) gibt in seiner Arbeit zusätzlich noch die lokale Gefäßversorgung, den postoperativen Blutdruck und eventuelle postoperative Entzündungsvorgänge als mögliche Ursachen für Nachblutungen nach Tonsillektomien an. Auch die Anästhesiemethode scheint einen Einfluss auf die Nachblutungsrate zu haben. Tisch et al. (2002) stellten in ihrer Studie fest, dass postoperative Nachblutungen nach lokaler Betäubung signifikant häufiger auftraten als nach Allgemeinanästhesie.

Weitere unerwünschte postoperative Ereignisse wie allergische Reaktionen oder Kreislaufbeeinträchtigungen bzw. sonstige Besonderheiten wurden in beiden Studienarmen in keinem Fall dokumentiert. Auch in vergleichbaren Studien zur Anwendung von FloSeal® bei der Tonsillektomie bzw. der Adenotonsillektomie wurden keine unerwünschten Wirkungen der FloSeal®-Matrix beobachtet (Stoeckli et al. 1999, Jo et al. 2007, Blackmore et al. 2008, Dyer et al. 2013). Bei der Anwendung von FloSeal® in anderen chirurgischen Fachgebieten wurde ein Fall beschrieben, bei dem es, nachweislich verursacht durch die FloSeal®-Matrix, nach dessen Einsatz bei einem neurochirurgischen Eingriff zu einer fulminanten Lungenembolie mit Todesfolge kam (Steinestel et al. 2013).

Auch hinsichtlich der postoperativ bestimmten Blutbild- und Gerinnungsparameter sowie der Blutdruckwerte gibt es keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Alle ermittelten Werte sind außerdem im Normbereich. Vergleichbare Arbeiten, die die Anwendung von FloSeal® im Rahmen von (Adeno-) Tonsillektomie untersucht haben, wurden ähnliche Laborparameter im Verlauf nicht routinemäßig bestimmt (Jo et al. 2007, Blackmore et al. 2008, Dyer et al. 2013). Deitmer und Neuwirth (2010) untersuchten unter anderem das Verhalten des Hämoglobinwertes vor und nach der Nachblutung. Dabei konnten die Hämoglobinwerte zum Blutungszeitpunkt sowohl mit den präoperativ bestimmten Daten als auch mit einem weiteren Wert mehr als 6 Stunden nach dem Ereignis verglichen werden. Limitierend in unserer Studie ist es daher, dass zum Zeitpunkt der Nachblutung nicht regelhaft der Hämoglobinwert bestimmt wurde. Die Laborparameter wurden am 5. postoperativen Tag unabhängig von Blutungsereignissen kontrolliert. Daher lässt sich nun auch nicht beurteilen, ob die Nachblutungen im einzelnen mit einem Abfall des Hämoglobinwertes einhergingen, da der Zeitpunkt der Nachblutungen innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes ebenfalls nicht näher dokumentiert wurde.



## 6. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

### **Der Einsatz von FloSeal® bei der Blutstillung im Rahmen der Tonsillektomie**

eingereicht von: Maria Hitzschke, geb. Dietze

angefertigt in: Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde /  
Plastische Operationen  
Universität Leipzig  
Direktor Prof. Dr. med. A. Dietz

Betreuer: Prof. Dr. med. A. Dietz

Mitbetreuer: Dr. med. C. Mozet

Oktober 2014

Die Tonsillektomie ist eine der häufigsten operativen Eingriffe in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in Deutschland. Trotz neuer Techniken der Präparation und Blutstillung im Rahmen der Tonsillektomie kann es dabei zu teilweise lebensbedrohlichen Komplikationen kommen.

Ziel dieser randomisierten monozentrischen Einfachblindstudie, welche auf prospektiv erfassten Patientendaten beruht, war es zu prüfen, ob der Einsatz der Gelatine-Thrombin-Matrix FloSeal® bei der Blutstillung im Rahmen der Tonsillektomie einen Einfluss auf die Operationsdauer, den postoperativen Schmerzverlauf, die Wundheilung oder auf die Nachblutungsrate im Vergleich zur konventionellen elektrochirurgischen Technik aufweist. Dafür wurden Daten von 176 erwachsenen Patienten erfasst, die im Zeitraum von Juli 2006 bis September 2008 in der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Leipzig tonsillektomiert wurden. Die Studie war zuvor von der Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt worden. Nach Randomisation wurden 89 Patienten der FloSeal®-Gruppe sowie 87 Patienten der Standardgruppe mit ausschließlicher elektrochirurgischer Blutstillungstechnik zugeordnet.

In beiden Gruppen wurden die Tonsillektomien sowohl von erfahrenen als auch von unerfahrenen Operateuren durchgeführt.

Im Ergebnis konnten die Operationszeiten, vor allem für erfahrene Operateure, durch die Anwendung von FloSeal® nicht verkürzt werden. Es scheint so, dass erfahrene Tonsillenchirurgen mit der an gezielten Stellen eingesetzten bipolaren Pinzette rascher eine Blutrockenheit erzielen können als mit der Anwendung von FloSeal®. Vor allem für unerfahrene Operateure ist die bessere Planbarkeit der Operationsdauer durch die vordefinierte Blutstillungszeit bei der FloSeal®-Anwendung von Bedeutung, da hierdurch ein Zeitersparnis bei der Blutstillung im Vergleich zur Standardgruppe erzielt werden kann.

Nach der Applikation von FloSeal® war eine bipolare Koagulation verbliebener Blutungsquellen hochsignifikant seltener notwendig als nach Tupfereinlage in der Standardgruppe. Trotz FloSeal®-Anwendung konnte jedoch nicht vollständig auf die Elektropinzette verzichtet werden, um in jedem Fall eine suffiziente Blutstillung zu erzielen. Durch den Einsatz von FloSeal® und gegebenenfalls einer bipolaren Koagulation konnte in allen Fällen eine suffiziente Blutstillung erreicht werden. In der Standardgruppe hingegen mussten in 9 Fällen weitere Maßnahmen zum Erreichen der Blutrockenheit eingesetzt werden.

Direkt im Anschluss an eine Tonsillektomie des FloSeal®-Studienarmes wurde die Behandlung mit FloSeal® vom Operateur beurteilt und dokumentiert. Eine Bewertung mit "sehr gut" oder "gut" erreicht FloSeal® für dessen Handhabung in 98,8% der Fälle sowie für dessen Wirksamkeit in 80,5% der Fälle.

Bei der Betrachtung der postoperativen Schmerzstärke im Halsbereich findet sich in den ersten 3 postoperativen Tagen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Es ist anzunehmen, dass die Schmerzen in den ersten Tagen nach der Tonsillektomie durch die Präparation der Tonsillen bedingt sind und unabhängig von der Blutstillungsmethode auftreten. Die Schmerzen ab dem 4. postoperativen Tag waren in der FloSeal®-Gruppe geringer. Auch die Schmerzdauer konnte durch die Anwendung von FloSeal® um knapp 3 Tage verkürzt werden. Analog dazu wurden in der FloSeal®-Gruppe auch weniger Einzeldosen an Schmerzmitteln im Verlauf eingesetzt als in der Standardgruppe.

An allen Tagen des postoperativen Nachbeobachtungszeitraums unserer Studie fanden sich bei den Patienten der FloSeal®-Gruppe signifikant dünnere Wundbeläge in den Tonsillenbetten im Vergleich zur Standardgruppe, was auf eine schnellere Wundheilung hindeutet. Dies ist sicherlich hauptsächlich durch den geringeren Einsatz der Elektrokaustik zur Blutstillung zu erklären.

Beide Studiengruppen unterscheiden sich nicht signifikant in der Rate an postoperativen Nachblutungen, die hier als jegliches Blutungsereignis nach Extubation definiert wurden. Dramatische Blutungsereignisse mit schwerwiegenden Komplikationen oder blutungsbedingte Todesfälle traten in beiden Gruppen nicht auf.

Es wurden außerdem in beiden Studienarmen in keinem Fall lokale oder systemische Effekte wie allergische Reaktionen oder Kreislaufbeeinträchtigungen bzw. sonstige Besonderheiten dokumentiert.

Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass der Einsatz von FloSeal® - trotz der ermittelten Vorteile - aber aus unserer Sicht den Patienten mit diffusen flächigen Blutungen im Rahmen einer Tonsillektomie vorbehalten bleiben sollte, bei denen eine großflächige bipolare Koagulation die postoperative Morbidität deutlich steigern würde.

## 7. Literaturverzeichnis

Die Auflistung erfolgt in alphabetischer Reihenfolge.

Arnolder, C., Grasl, M. Ch., Thurnher, D., Hamzavi, J.-S., Kaider, A., Brunner, M., Erovic, B.M. (2008): Surgical revision of hemorrhage in 8388 patients after cold-steel adenotonsillectomies. *Wien Klin Wochenschr.* 120(11-12):336-342

Attner, P., Haraldsson, P.-O., Hemlin, C., Hessén Söderman, A.-C. (2009): A 4-Year Consecutive Study of Post-Tonsillectomy Haemorrhage. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 71(5):273-278

Baumann I. (2005): Outcome nach Tonsillektomie bei chronischer Tonsillitis. *HNO.* 53:405-407

Baumann, A., und Caversaccio, M. (2003): Hemostasis in endoscopic sinus surgery using a specific gelatin-thrombin based agent (FloSeal®). *Rhinology.* 41(4):244-249

Baxter Healthcare SA (2008): FloSeal® Hemostatic Matrix: Brochure. Baxter Healthcare S.A., Hertistrasse 2, CH-8304 Wallisellen.  
[http://www.floseal.com/int/pdf/Floseal\\_Haemostatic\\_Matrix\\_Brochure.pdf](http://www.floseal.com/int/pdf/Floseal_Haemostatic_Matrix_Brochure.pdf)

Baxter Healthcare SA (2012): FloSeal® hämostatische Matrix: Gebrauchsanweisung. Baxter Healthcare SA, 8010 Zürich, Schweiz  
[http://www.coseal.de/Produkte/pdf/FloSeal\\_GI.pdf](http://www.coseal.de/Produkte/pdf/FloSeal_GI.pdf)

Blackmore K.J., O'Hara, J., Flood, L.M., Martin, F.W. (2008): The effect of FloSeal on post-tonsillectomy pain: a randomised controlled pilot study. *Clin Otolaryngol.* 33(3):281-284

Blomgren, K., Qvarnberg, Y.H., Valtonen, H.J. (2001): A Prospective Study on Pros and Cons of Electrodisssection Tonsillectomy. *Laryngoscope.* 111(3):478-482

Bonn, C. (2003): Bedeutung der Thrombelastographie zur Beurteilung der Gerinnung bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. Medizinische Dissertation. Freiburg

Clapp, M., Huang, J.C. (2013): Use of FloSeal Sealant in the Surgical Management of Tubal Ectopic Pregnancy. Case Rep Obstet Gynecol. 2013:906825

Conley, S.F., Ellison M.D. (1999): Avoidance of Primary Post-Tonsillectomy Hemorrhage in an Teaching Program. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 125:330-333

Costamagna, D., Rizzi, S., Zampogna, A., Alonzo, A. (2010): Open partial splenectomy for trauma using GIA-Stapler and FloSeal matrix hemostatic agent. BMJ Case Rep. 2010

Deitmer, T. (2001): Gerinnungsuntersuchungen vor Tonsillektomie oder Adenotomie?. HNO. 49:344-346

Deitmer, T., Neuwirth, C. (2010): Untersuchungen an 105 Fällen von Nachblutungen nach Tonsillektomie. Laryngo-Rhino-Otol. 89:424-428

Denecke, H.-J. (1980): Die oto-rhino-laryngologischen Operationen im Mund- und Halsbereich. Springer:Berlin. 13

Durrani, O.M., Fernando, A.I., Reuser, T.Q. (2007): Use of a novel topical hemostatic sealant in lacrimal surgery: a prospective, comparative study. Ophthal Plast Reconstr Surg. 23(1):25-27

Dyer, S.R., Bathula, S., Durvasula, P., Madgy, D., Hauptert, M., Dworkin, J., Sana, S. (2013): Intraoperative Use of FloSeal with Adenotonsillectomy to Prevent Adverse Postoperative Outcomes in Pediatric Patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 149(2):312-317

Ebert, A.D., Hollauer, A., Fuhr, N., Langolf, O., Papadopoulos, T. (2009): Laparoscopic ovarian cystectomy without bipolar coagulation or sutures using an gelatine-thrombin matrix sealant (FloSeal®): first support of a promising technique. Arch Gynecol Obstet. 280:161-165

Eisfeld, W., Deitmer, T. (2010): Von der Mandelkappung über die Tonsillektomie zur Tonsillotomie. Laryngo-Rhino-Otol. 89:137– 144

Feldmann, H. (1997): 2000 Jahre Geschichte der Tonsillektomie. Bilder aus der Sammlung der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, dargestellt an Instrumenten aus der Sammlung im Deutschen Medizinhistorischen Museum in Ingolstadt. Laryngo-Rhino-Otol. 76(12):751-760

Ferschl, M.B., Rollins, M.D. (2009): Thromboemboli, Acute Right Heart Failure and Disseminated Intravascular Coagulation After Intraoperative Application of a Topical Hemostatic Matrix. Anesth Analg. 108:434-436

Gallagher, T.Q., Wilcox, L., McGuire, E., Derkay, C.S. (2010): Analyzing factors associated with major complications after adenotonsillectomy in 4776 patients: Comparing three tonsillectomy techniques. Otolaryngol Head Neck Surg. 142:886-892

Gazzeri, R., Galarza, M., Neroni, M., Alfieri, A., Giordano, M. (2011): Hemostatic matrix sealant in neurosurgery: a clinical and imaging study. Acta Neurochir. 153(1):148-154

Gray, H. (1918): Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger  
[www.bartleby.com/107/illus1014.html](http://www.bartleby.com/107/illus1014.html)

Gross, C.W., Gallagher, R., Schlosser, R.J., Burks, S.G., Flanagan, H.L., Mintz, P.D., Avery, N.L., Mayers, S.L., Spotnitz, W.D. (2001): Autologous Fibrin Sealant Reduces Pain After Tonsillectomy. Laryngoscope. 111:259-263

Haegner, U., Handrock, M., Schade, H. (2002): Die „Ultraschalltonsillektomie“ im Vergleich zur konventionellen Tonsillektomie. HNO. 50:836-843

Hildebrandt, H. (Hrsg.), Dornblüth, O. (1994): Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 258. Aufl. Berlin: De Gruyter. 1285

Hoddeson, E.K. und Gourin, C.G. (2009): Adult Tonsillectomy: current indications and outcomes. Otolaryngol Head Neck Surg. 140:19-22

Hong, S.-M., Cho, J.-G., Chae, S.W., Lee, H.-M., Woo, J.-S. (2013): Coblation vs. Electrocautery Tonsillectomy: A Prospective Randomized Study Comparing Clinical Outcomes in Adolescents and Adults. Clin Exp Otorhinolaryngol. 6(2):90-93

Jäckel, M.C., Petzold, S., Dimmer, V., Mall, G., Reck, R. (2003): Die mikrochirurgische Tonsillektomie mit dem CO<sub>2</sub>-Laser. Eine Analyse klinischer und morphologischer Daten. HNO. 51:634-639

Jelkmann, W. (2011): Blutstillung und -gerinnung. In: Schmidt, R.F., Lang, F., Heckmann, M. (Hrsg.). Physiologie des Menschen. 31.Aufl. Heidelberg: Springer. 492-498

Jo S.H., Mathiasen, R.A., Gurushanthaiah, D. (2007): Prospective, randomized, controlled trial of a hemostatic sealant in children undergoing adenotonsillectomy. Otolaryngol Head Neck Surg. 137:454-458

Klask, J., Windfuhr, J.P., Schmelzer, A. (2003): Unterschiedliche Verfahren der Blutstillung bei der Tonsillektomie. Eine Analyse unter medizinischen und ökonomischen Aspekten. Gesundh ökon Qual manag. 8:238-243

Ledderose, G.J., Patscheider, M., Engelke, K., Suckfüll, M. (2010): Rezidivierende lebensbedrohliche Blutung nach Tonsillektomie. Laryngo-Rhino-Otol. 89:664-665

Mathiasen, R.A., Cruz, R.M. (2004): Prospective, randomized, controlled clinical trial of a novel matrix hemostatic sealant in children undergoing adenoidectomy. Otolaryngol Head Neck Surg. 131:601-605

Mathiasen, R.A., Cruz, R.M. (2005): Prospective, Randomized, Controlled Clinical Trial of a Novel Matrix Hemostatic Sealant in Patients with Acute Anterior Epistaxis. *Laryngoscope*. 115:899-902

Metternich, F.U., Brusis, T., Parandeh-Shab, F. (1998): Schmerztherapie nach Tonsillektomie beim Erwachsenen. *HNO*. 46:50-55

Mitic, S., Tvinnereim, M., Lie, E., Saltyte, B.J. (2007): A pilot randomized controlled trial of coblation tonsillectomy versus dissection tonsillectomy with bipolar diathermy haemostasis. *Clin. Otolaryngol*. 32:261-267

Mösges, R., Hellmich, M., Allekotte, S., Albrecht, K., Böhm, M. (2011): Hemorrhage rate after coblation tonsillectomy: a meta-analysis of published trials. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 268:807-816

Myssiorek, D., Alvi, A. (1996): Post-tonsillectomy hemorrhage; an assessment of risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 37(1):35-43

Nasso, G., Piancone, F., Bonifazi, R., Romano, V., Visicchio, G., De Filippo, C.M., Impiombato, B., Fiore, F., Bartolomucci, F., Alessandrini, F., Speciale, G. (2009): Prospective, Randomized Clinical Trial of the FloSeal Matrix Sealant in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. 88:1520-1526

Neumann, C., Street, I., Lowe, D., Sudhoff, H. (2007): Harmonic scalpel tonsillectomy: a systematic review of evidence for postoperative hemorrhage. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 137(3):378-84.

Oz, M.C., Cosgrove, D.M., Badduke, B.R., Hill, J.D., Flannery, M.R., Palumbo, R., Topic, N. (2000): Controlled trial of an Novel Hemostatic Agent in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. 69:1376-1382

Özkiriş, M., Kapusuz, Z. Saydam, L. (2013): *Eur Arch Otorhinlaryngol*. 270:1143-1147



Pajić-Penavić, I., Đanić, D., Mrzljak-Vučinić, N., Matić, I., Vuković-Arar, Ž. Dikanović, M. (2013). Postoperative quality of life after two different methods of tonsillectomy. *Wien Klin Wochenschr.* 125:524-528

Palacios, D.A., McDonald, M., Miyake, M., Rosser, C.J. (2013): Pilot study comparing the two hemostatic agents in patients undergoing partial nephrectomy. *BMC Research Notes.* 6:399

Papaspyrou, K., von Creyitz, H., Kolonko, K., Mewes, T., Mann, W., Scharrer, I. (2012): Nachblutungen und Gerinnungsstörungen bei Tonsillektomien. *HNO.* 60:511-519

Parsons, S.P., Cordes, S.R., Comer, B. (2006): Comparison of Posttonsillectomy Pain Using the Ultrasonic Scalpel, Coblator, and Electrocautery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 134(1):106-113

Poller, K., Volk, G.F., Wittekindt, C., Meissner, W., Guntinas-Lichius, O.(2011): Verbesserung der Schmerztherapie durch Schmerzmessung mit QUIPS ("Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie"). *Laryngo-Rhino-Otol.* 90:82-89

Rakesh, S., Anand, T.S., Payal G., Pranjal, K. (2012): A Prospective, Randomized, Double-Blind Study of Coblation versus Dissection Tonsillectomy in Adult Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 64(3):290-294

Reinhardt, D. (2008): Gemeinsame Empfehlung zur Entfernung der Gaumenmandeln (Tonsillektomie). *Monatsschr Kinderheilkd.* 156:286-271

Richter, F., Tüllmann, M.E., Türk, I., Deger, S., Roigas, J., Wille, A., Schnorr, D. (2003): Verbesserung der Hämostase bei laparoskopischen und offenen Teilnephrektomien durch Gelatine-Thrombin-Matrix (FloSeal). *Urologe.* 42:338-346

Salonen, A., Kokki, H., Nuutinen, J. (2002): Recovery After Tonsillectomy in Adults: A Three-Week Follow-up Study. *Laryngoscope.* 112:94-98

Sarny, S., Ossimitz, G., Habermann, W., Stammberger, H. (2012a): „Die Österreichische Tonsillenstudie 2010“ – Teil 1: Statistischer Überblick. Laryngo-Rhino-Otol. 91:16-21

Sarny, S., Ossimitz, G., Habermann, W., Stammberger, H. (2012b): „Die Österreichische Tonsillenstudie 2010“ – Teil 2: Postoperative Blutungen. Laryngo-Rhino-Otol. 91:98-102

Sarny, S., Ossimitz, G., Habermann, W., Stammberger, H. (2013): „Die Österreichische Tonsillenstudie 2010“ – Teil 2: Postoperative Blutungen. Laryngo-Rhino-Otol. 92:92-96

Scheckenbach, K., Bier, H., Hoffmann T.K., Windfuhr, J.P., Bas, M., Laws, H.-J., Plettenberg, C., Wagenmann, M. (2008): Risiko von Blutungen nach Adenotomie und Tonsillektomie. Aussagekraft der präoperativen Bestimmung von PTT, Quick und Thrombozytenzahl. HNO. 56:312-320

Scherer, H. (2003): Tonsillotomie versus Tonsillektomie. Laryngo-Rhino-Otol. 82:754-755

Schiebler, T.H., Schmidt, W. (2002): Anatomie, Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen. 8. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 434-435

Schilling, D., Winter, B., Merseburger, A.S., Anastasiadis, A.G., Walcher, U., Stenzel, A., Nagele, U. (2008): Die Verwendung von Gelatine-Thrombin-Matrix zum Verschluss des Arbeitskanals bei der nephrostomielosen minimal-invasiven perkutanen Nephrolitholapaxie. Urologe. 47:601-607

Schmidt, R., Herzog, A., Cook, S., O'Reilly, R., Deutsch, E., Reilly, J. (2007): Complications of Tonsillectomy. A Comparison of Techniques. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 133(9):925-928

Schumacher, G.H. (1978): Topographische Anatomie des Menschen. 2. überarbeitete Aufl. Leipzig: VEB Georg Thieme. 131

Silvola, J., Salonen, A., Nieminen, J., Kokki, H. (2011): Tissue welding tonsillectomy provides an enhanced recovery compared to that after monopolar electrocautery technique in adults: a prospective randomized clinical trial. Eur Arch Otorhinolaryngol. 268(2):255-260

Steinestel, K., Geiger, A., Naraghi, R., Kunz, U., Danz, B., Kraft, K., Freude, G. (2013): Fatal thromboembolism to the left pulmonary artery by locally applied hemostatic matrix after surgical removal of spinal schwannoma: a case report. Hum Pathol. 44(2):294-298

Stoeckli, S.J., Moe, K.S., Huber, A., Schmid, S. (1999): A Prospective Randomized Double-Blind Trial of Fibrin Glue for Pain and Bleeding After Tonsillectomy. Laryngoscope. 109:652-655

Testini, M., Marzaioli, R., Lissidini, G., Lippolis, A., Logoluso, F., Gurrado, A., Lardo, D., Poli, E., Piccini, G. (2009): The effectiveness of FloSeal® matrix hemostatic agent in thyroid surgery: a prospective, randomized, control study. Langenbecks Arch Surg. 394: 837-842

Thomaser, E.G., Tschopp, K. (2004): Der Einfluss des bipolaren Koagulationsstromes bei der Tonsillektomie auf den postoperativen Heilungsverlauf. Laryngo-Rhino-Otol. 83:501-506

Toma, A.G., Blanshard, J., Eynon-Lewis, N., Bridger, M.W. (1995): Post-tonsillectomy pain: The first ten days. J Laryngol Otol. 109(10):963-964

Warnock, F.F., Lander, J. (1998): Pain progression, intensity and outcomes following tonsillectomy. Pain. 75:37-45

Weber, R., Keerl, R., Huppmann, A., Schick, B., Draf, W. (1996): Der Einfluss der Nachbehandlung auf die Wundheilung nach endonasaler Nasennebenhöhlenoperation. Laryngorhinootol. 75(4):208-214

White, P. F., Kehlet, H. (2010): Improving Postoperative Pain Management. Anesthesiology. 112:220-225

Windfuhr, J.P. (2000): Indikation zur Tonsillektomie und deren Komplikationen – der aktuelle Stand anhand einer Analyse von 5474 Operationen. Laryngo-Rhino-Otol. 79:694-695

Windfuhr, J.P. (2005): Neue Instrumente zur Tonsillektomie. HNO. 53:408-411

Windfuhr, J.P., Chen, Y.S., Remmert, S. (2005): Hemorrhage following tonsillectomy and adenoidectomy in 15,218 patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 132(2):281-286

Windfuhr, J.P., Deck, J.C., Krabs, C., Sadra, R., Remmert, S. (2006): Coblation-Tonsillektomie. Ergebnisse einer Pilotstudie. HNO. 54:190-197

Windfuhr, J.P., Sesterhenn, K.(2001): Blutung nach Tonsillektomie. Analyse von 229 Fällen. HNO. 49:606-712

Windfuhr, J.P., Wienke, A., Chen, Y.S. (2009): Electrosurgery as a risk factor for secondary post-tonsillectomy hemorrhage. Eur Arch Otorhinolaryngol. 266:111-116

Wolfensberger, M. (2001): Gedanken zur Hospitalisationsdauer nach Tonsillektomie. HNO. 49:701-703

Zengel, P., Betz, C.S., Berghaus, A., Leunig, A.(2008): Wundheilungsstörung nach Tonsillektomie. HNO. 56:717-718

## **8. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

(Datum)

(Maria Hitzschke)

## 9. Lebenslauf

**Maria Hitzschke, geb. Dietze**

### ***Persönliche Angaben***

Geburtsdatum: 11.07.1982  
Geburtsort: Zwenkau  
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder  
Staatsangehörigkeit: deutsch

---

### ***Berufliche Entwicklung***

seit 08/2010           Ärztin in Weiterbildung  
                              Klinik für Innere Medizin  
                              Kliniken Leipziger Land, Klinikum Borna  
                              CA Dr. med. A. Klamann

03/2009 – 07/2010    Ärztin in Weiterbildung  
                              Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
                              HELIOS Klinikum Schkeuditz  
                              CA Dr. med. B. Stubert

01/2009                Approbation

---

**Studium**

10/2001 – 12/2008	Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
12/2008	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2004	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

---

**Schulbildung**

09/1989 – 07/2001	Abschluss Abitur
-------------------	------------------

(Datum)

(Maria Hitzschke)

## 10. Publikationen

Mozet, C., Prettin, C., Dietze, M., Fickweiler, U., Dietz, A. (2012): Use of FloSeal and effects on wound healing and pain in adults undergoing tonsillectomy: randomised comparison versus electrocautery. Eur Arch Otorhinolaryngol. 269(10):2247-2254

Mozet, C., Prettin, C., Dietze, M., Dietz, A. (2013): Gelatine-Thrombin-Matrix zur Blutstillung. Einsatz bei der Tonsillektomie. HNO. 61(5):416-424

(Datum)

(Maria Hitzschke)



## **11. Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. med. Andreas Dietz für die Übertragung dieses interessanten Promotionsthemas.

Ebenso herzlich möchte ich Herrn Dr. med. Christian Mozet für seine zielgerichtete Betreuung und die wertvollen Anregungen bei der Bearbeitung dieses Themas danken.

(Datum)

(Maria Hitzschke)